

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Accofil 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar (ein.)/300 míkrogrömm (μg) af filgrastimi í 0,5 ml (0,6 mg/ml) af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn.

Filgrastim er raðbrigða metiónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Innrennslisþykkni, lausn í áfylltri sprautu

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Accofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar og nýgengi daufkýrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema hægfara mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkýrningafæð á hættu. Öryggi og verkun Accofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Accofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkýrningafæð með heildar daufkýrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/l$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Accofil ætluð til þess að auka daufkýrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Accofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkýrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/l$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkýrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Accofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með G-CSF og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við

krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Skammtar

Viðurkennd frumdrepanði krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur filgrastims er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt af Accofil í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumdrepanði krabbameinslyfjum. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var notaður skammtur sem nam 230 µg/m²/dag (4,0 til 8,4 µg/kg/dag) undir húð.

Halda skal daglegri skömmtun filgrastims áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eitelfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprætingarmeðferðar gegn bráðu kyrningahvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumdrepanði krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumdrepanði krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að filgrastim meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta filgrastim meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta filgrastim meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt filgrastims a.m.k. 24 klst. eftir meðferð með krabbameinslyfjum og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lággildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt filgrastims smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Daufkyrningafjöldi	Aðlögun skammta filgrastims
> 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag
Að því loknu, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Notkun filgrastim hætt
Ef ANC minnkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt filgrastims aftur í samræmi við ofantalin skref	

ANC = Heildar daufkyrningafjöldi

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Ráðlagður skammtur filgrastims þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: 1 eða 2 hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta filgrastims fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur filgrastims við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lággildi og náð eðlilegu bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr < 0,5 x 10⁹/l í > 5,0 x 10⁹/l. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með

aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim sem nemur 1,0 milljón einingum (10 µg)/kg/dag í 4 til 5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar (12 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð:

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun

Filgrastim skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til daufkyrningafjöldi nær og viðhelst hærri en $1,5 \times 10^9/L$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lægsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum daufkyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali daufkyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu $\leq 24 \mu g/kg/dag$. Langtíma öryggi lyfjagjafar með filgrastimi sem nemur hærri en $24 \mu g/kg/dag$ hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Meðferð daufkyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 0,1 milljón einingar (1 µg)/kg/dag og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar (4 µg)/kg/dag þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu meira en 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda daufkyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum (<10%) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

Þegar daufkyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar (300 µg)/dag annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda daufkyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti skömmtun sem nam 30 milljón einingar (300 µg)/dag 1-7 daga í viku til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmtunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar um skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahlæðing og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaáðlögun að halda við þessar aðstæður.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni á alvarlegri, langvarandi dauðkyrningafæð voru yngri en 18 ára. Verkun meðferðar var greinileg hjá þessum aldurshópi en flestir sjúklinganna í hópnun voru með meðfædda dauðkyrningafæð. Enginn munur var á öryggi lyfsins við notkun hjá börnum sem meðhöndluð voru við alvarlegri, langvarandi dauðkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjagjöf

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmtum gaf til kynna að skömmtun í bláæð stytti hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmtum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Sjúklingar sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu í kjölfarið

Filgrastim má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst.

Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autolog) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, notað eitt og sér: Filgrastim má gefa sem 24 klst. samfelldu innrennsli undir húð eða inndælingu undir húð. Til inndælingar skal þynna filgrastim með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð (SCN)

Meðfædd, sjálfvakín eða lotubundin dauðkyrningafæð: filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með HIV sýkingu

Meðferð við dauðkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum dauðkyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð, við fyrstu eða síðari meðferð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Hætta skal varanlega notkun filgrastims hjá sjúklingum með klínískt mikilvægt ofnæmi. Ekki gefa filgrastim sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnaðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð.

Nýrnahnoðrabólga

Tilkynnt hefur verið um nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gengu tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims og pegfilgrastims var hætt. Mælt er með eftirliti með þvagrannsóknunum.

Háræðalekaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf hvítkornavaxtarþáttar (kyrningavaxtarþáttar), en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúgmyndun og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem var yfirleitt einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn. Því skal fylgjast vel með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Komið hefur í ljós að lækkun skammta af filgrastimi hægir eða stöðvar framvindu miltisstækkunar hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðkyrningafæð, og hjá 3% sjúklinga var þörf á miltisnámi.

Illkynja frumuvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) hægfara mergfrumuhvítblæðis frá bráðu mergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt mergfrumuhvítblæði skal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði á aldrinum < 55 ára með góða frumuerfðafræðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að stöðva meðferð tímabundið eða að gefa minni skammta af filgrastimi hjá sjúklingum sem eru með alvarlega og langvarandi dauðkyrningafæð og fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna < $100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur $100 \times 10^9/l$ eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í $> 70 \times 10^9/l$.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll prótín sem notuð eru til lækninga er möguleiki á því að ónæmissvörun komi fram. Hlutfall mótefnamyndunar gegn filgrastimi er almennt lágt. Vart verður við mótefnabindingu eins og á við um öll lífefnalyf; hins vegar hafa þau ekki verið sett í samhengi við hlutleysandi virkni að svo stöddu.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvítra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við aðra sjúkdóma sjúklings

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornaeiginleika og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarreglur varðandi krabbameinssjúklinga

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga hjá sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. hjá þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með æxlisíferð í beinmerg).

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu.

Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknar að erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð nái nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturvekanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta

dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústín (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölga eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almenn á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla. Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumnaþjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náið eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eðamergrangvaxtarheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi, mergrangvaxtar ogmergfrumuhvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergrangvaxtarheilkenniseða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergrangvaxtarheilkenni og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir fram á frávik, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumnaþjöldi

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar/dag (300 µg/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lággildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC sé tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium*

fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Accofil inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru nærmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cýtókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart varð við aukinn dauða fósturvísa hjá kaninum við skammta sem voru margfalt stærri en sem nemur klínískri útsetningu og þannig að eiturvekanir hjá móður voru einnig til staðar (sjá kafla 5.3). Birtar heimildir greina frá því að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið

meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vart getur orðið við sundl eftir að Accofil er gefið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru m.a.: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (þ.m.t. millivefjalungnabólga og brátt andnauðarheilkenni (ARDS)), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru verkir í stoðkerfi vægir til miðlungsalvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

b. Tafla með aukaverkunum

Upplýsingarnar á töflunni hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Innan hvers úðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarvegs Þvagrásar-sýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagna-fæð Blóðleysi ^e	Miltis-stækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^e	Hvítfrumna-fjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkorna-blóðleysi með kreppu Blóðmyndun utan mergs
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráða-ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og		Minnkuð	Þvagsýrudreyri	Minnkaður

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)
næring		matarlyst ^e Aukinn laktat dehydrógenasi í blóði	Aukin þvag-sýra í blóði	glúkósi í blóði Kristallagigt ^a (pýrófosfat-brjósk-kölkun) Raskanir á vökva-rúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl, minnkað skynnæmi, óðeðlileg skynjun		
Æðar		Lágþrýstingur Háþrýstingur	Teppusjúkdómur í bláæðum ^d	Háræðaleka-heilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt and-nauðarheil-kenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Millivefja-lungna-sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Lungna-blæðing Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Niður-gangur ^{a,e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Hægðatregða ^e Verkir í munni		
Lifur og gall		Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði Lifrarstækkun	Aukinn gamma-glútamýl transferasi Aukinn aspartat amínó-transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðu-útbrot	Sweets heilkenni (bráður dauf-kyrninga-húðkvilli) Æðabólga í húð ^a

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðva-krampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvagfæri		Sársauki við þvaglát Blóð í þvagi	Prótein í þvagi	Óeðlileg þvaglát Nýrna-hnoðrabólga
Almennar aukaverkanir og auka-verkanir á íkomustað	Þreyta ^a Bólga í slímhúð ^a Hiti	Verkir fyrir brjósti ^a Þróttleysi Verkir ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

^eAukaverkanir með meira nýgengi hjá sjúklingum, sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu, tengdar afleiðingum undirliggjandi krabbameins eða frumueitrandi krabbameinslyfjameðferð

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar hvítakornavaxtarþáttar. Tilfellin hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá kafla 4.4.)

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á lungu á borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbilun eða bráðu andnauðarheilkenni (ARDS), sem kunni að reynast banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Tilkynnt hefur verið um miltisstækkun og miltisrof í kjölfar lyfjagjafar með filgrastimi. Sum tilvik

um miltisrof reyndust banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð. Á heildina litið var oftartilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi. Ekki er þekkt hvernig æðabólga myndast hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Við langtímanotkun hefur verið tilkynnt um æðabólgu hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvinna daufkýrningafæð.

Kristallagigt (pýrófosfatbrjóskköllkun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hvítfrumnafjölgun

Vart varð við hvítfrumnafjölgun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til þess að meta notkun filgrastims hjá börnum frekar.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá öldruðum

Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörun milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta Accofil notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Accofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkýrningafæð

Tilvik minnkaðrar beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkýrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastimi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrif ofskömmtnunar Accofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur

það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar (colony stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA02

Accofil er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Accofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyrninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyrningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hætta er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanbórið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítornavaxtarþáttur var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða hægfara mergfrumuhvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) varðandi hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð hýsilssótt af gráðu II-IV	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Safngreining	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08	1,02	0,70

(2003)			(0,87; 1,33)	(0,82; 1,26)	(0,38; 1,31)
Aftursýn evrópsk rannsókn (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Aftursýn alþjóðleg rannsókn (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 µg/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamsþyngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkynningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna (cyclic) eða sjálfvakta (idiopathic) daufkynningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkynninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkynninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi lyfja. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð hélst styrkur í sermi hærri en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með Accofil í allt að 28 daga hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línulegt/ólínulegt samband

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Filgrastim var rannsakað í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í allt að 1 ár og sýndu fram á breytingar sem rekja mátti til fyrirsjáanlegra lyfjafræðilegra verkana, svo sem fjölgunar hvítfrumna, ofvaxtar mergfrumna í beinmerg, blóðkornamyndunar utan beinmergs og

miltisstækkunar. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroska fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Lyfjagjöf filgrastims í bláæð (80 µg/kg/dag) hjá kaninum meðan á myndun líffæra stóð olli eiturverkunum á móður og fjölgun fósturláta, auknum fanglátum eftir hreiðrun og vart varð við lægra meðaltal lifandi afkvæma eftir got og minni fósturþyngd.

Byggt á upplýsingum sem tilkynnt var um varðandi annað lyf sem inniheldur filgrastim og er svipað Accofil voru niðurstöður sambærilegar auk þess sem vart varð við aukna vansköpun hjá fósturum við 100 µg/kg/dag, en það er skammtur sem veldur eiturverkunum á móður og samsvarar altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá klínískan skammt sem nemur 5 µg/kg/dag. Það stig þar sem ekki varð vart við aukaverkanir sem ollu eiturverkunum á fósturvísu eða fósturum í þessari rannsókn var 10 µg/kg/dag, sem samsvaraði altækri útsetningu sem nam u.þ.b. 3-5 faldri þeirri útsetningu sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu klínískan skammt.

Hjá ungafullum rottum varð ekki vart við neinar aukaverkanir á móður eða fóstur við skammta sem námu allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rotta sem fengu filgrastim kringum fæðingu og meðan á mjólkurgjöf stóð sýndu fram á seinkun á þroska og vexti (≥ 20 µg/kg/dag) og örlitla lækkun lifunartíðni (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin sýnileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísedik

Natríumhýdroxíð

Sorbitól (E420)

Pólýsorbit 80

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Accofil má ekki þynna með natríumklóríðlausnum.

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Stöðugleiki Accofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysi. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Með tilliti til geymslupóls og notkunar utan sjúkrahúsa, má sjúklingurinn taka lyfið úr kæli og geyma það við stofuhita (en ekki yfir 25°C), í eitt skipti í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0,1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Hver pakkning inniheldur eina, þrjár, fimm, sjö eða tíu áfylltar sprautur, með eða án nálaröryggisbúnaðar, og sprittþurrkur. Pakkningarnar án þynnupakkningar eru fyrir sprautur án nálaröryggisbúnaðar. Þynnupakkningarnar eru fyrir stakar sprautur með áföstum nálaröryggisbúnaði.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 μg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 μg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 μg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltar Accofil sprautur aðeins einnota.

Við þynningu í 5% glúkósalausn má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölliðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18.09.2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Accofil 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/ innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar (ein.)/480 míkrogrömm (μg) af filgrastimi í 0,5 ml (0,96 mg/ml) af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn.

Filgrastim er raðbrigða metiónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Innrennslisþykkni, lausn í áfylltri sprautu

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Accofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar og nýgengi daufkýrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema hægfara mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkýrningafæð á hættu.

Öryggi og verkun Accofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Accofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkýrningafæð með heildar daufkýrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/\text{l}$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Accofil ætluð til þess að auka daufkýrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Accofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkýrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/\text{l}$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkýrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Accofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem

hefur reynslu á sviði meðferðar með G-CSF og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Skammtar

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur filgrastims er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt af Accofil í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var notaður skammtur sem nam 230 µg/m²/dag (4,0 til 8,4 µg/kg/dag) undir húð.

Halda skal daglegri skömmtun filgrastims áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eitelfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprætungameðferðar gegn bráðu mergfrumuhvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að filgrastim meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta filgrastim meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta filgrastim meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt filgrastims a.m.k. 24 klst. eftir meðferð með krabbameinslyfjum og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lággildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt filgrastims smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Daufkyrningafjöldi	Aðlögun skammta filgrastims
> 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag
Að því loknu, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Notkun filgrastim hætt
Ef ANC minnkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt filgrastims aftur í samræmi við ofantalin skref	

ANC = Heildar daufkyrningafjöldi

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Ráðlagður skammtur filgrastims þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: 1 eða 2 hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta filgrastims fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur filgrastims við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lággildi og náð eðlilegu bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr

$< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim sem nemur 1,0 milljón einingum ($10 \mu g/kg/dag$) í 4 til 5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna $4 \times 10^6 CD34^+$ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðfyrningafæð (SCN)

Meðfædd dauðfyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar ($12 \mu g/kg/dag$) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin dauðfyrningafæð:

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar/ ($5 \mu g/kg/dag$) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun

Filgrastim skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til dauðfyrningafjöldi nær og viðhelst hærri en $1,5 \times 10^9/l$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lægsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum dauðfyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali dauðfyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu $\leq 24 \mu g/kg/dag$. Langtíma öryggi lyfjagjafar með filgrastimi sem nemur herra en $24 \mu g/kg/dag$ hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðfyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Meðferð dauðfyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 0,1 milljón einingar ($1 \mu g/kg/dag$) og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar ($4 \mu g/kg/dag$) þar til eðlilegum fjölda dauðfyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu meira en 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda dauðfyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum ($< 10 \%$) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar ($10 \mu g/kg/dag$) til að ná eðlilegum fjölda dauðfyrninga.

Viðhald eðlilegs dauðfyrningafjölda

Þegar dauðfyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum dauðfyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar ($300 \mu g/dag$) annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda dauðfyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti skömmtun sem nam 30 milljón einingar ($300 \mu g/dag$) 1-7 daga í viku til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmtunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir

hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar um skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaöðlögun að halda við þessar aðstæður.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúkling sem þátt tóku í rannsókninni á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru yngri en 18 ára. Verkun meðferðar var greinileg hjá þessum aldurshópi en flestir sjúklinganna í hópnum voru með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur var á öryggi lyfsins við notkun hjá börnum sem meðhöndluð voru við alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepani krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumdrepani krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjagjöf

Viðurkennd frumdrepani krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmtum gaf til kynna að skömmtun í bláæð stytti hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmtum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Sjúklingar sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu í kjölfarið

Filgrastim má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autolog) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, notað eitt og sér: Filgrastim má gefa sem 24 klst. samfelldu innrennsli undir húð eða inndælingu undir húð. Til inndælingar skal þynna filgrastim með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN)

Meðfædd, sjálfvakín eða lotubundin daufkyrningafæð: filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með HIV sýkingu

Meðferð við daufkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð, við fyrstu eða síðari meðferð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Hætta skal varanlega notkun filgrastims hjá sjúklingum með klínískt mikilvægt ofnæmi. Ekki gefa filgrastim sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnaðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð.

Nýrnahnoðrabólga

Tilkynnt hefur verið um nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gengu tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims og pegfilgrastims var hætt. Mælt er með eftirliti með þvagrannsóknunum.

Háræðalekaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf hvítkornavaxtarþáttar (kyrningavaxtarþáttar), en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúgmyndun og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem var yfirleitt einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn. Því skal fylgjast vel með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Komið hefur í ljós að lækkun skammta af filgrastimi hægir eða stöðvar framvindu miltisstækkunar hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðkyrningafæð, og hjá 3% sjúklinga var þörf á miltisnámi.

Illkynja frumuvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) hægfara mergfrumuhvítblæðis frá bráðu mergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt mergfrumuhvítblæði skal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði á aldrinum < 55 ára með góða frumuerfðafræðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að stöðva meðferð tímabundið eða að gefa minni skammta af filgrastimi hjá sjúklingum sem eru með alvarlega og langvarandi dauðkyrningafæð og fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna < $100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur $100 \times 10^9/l$ eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í $> 70 \times 10^9/l$.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll prótín sem notuð eru til lækninga er möguleiki á því að ónæmissvörun komi fram. Hlutfall mótefnamyndunar gegn filgrastimi er almennt lágt. Vart verður við mótefnabindingu eins og á við um öll lífiefni; hins vegar hafa þau ekki verið sett í samhengi við hlutleysandi virkni að svo stöddu.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvítra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við aðra sjúkdóma sjúklings

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornaeiginleika og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergrangvaxtarheilkenni/bráttmergrumuhvítblæði.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga hjá sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. hjá þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með æxlisíferð í beinmerg).

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu. Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknar að erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð nái nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturveirkanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að

losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústín (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölga eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almennt á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla. Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumnafjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náið eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi, mergrangvextiogmergrangfrumuhvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergrangvaxtarheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergrangvaxtarheilkenni og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir fram á frávik, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumnafjöldi

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar/dag (300 µg/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lággildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC sé tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium*

fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Accofil inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru nærmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúorúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cytókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

Meðgangi

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart varð við aukinn dauða fósturvísa hjá kanínum við skammta sem voru margfalt stærri en sem nemur klínískri útsetningu og þannig að eiturvekanir hjá móður voru einnig til staðar (sjá kafla 5.3). Birtar heimildir greina frá því að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar

fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vart getur orðið við sundl eftir að Accofil er gefið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru m.a.: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (þ.m.t. millivefjalungnabólga og brátt andnauðarheilkenni (ARDS)), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru verkir í stoðkerfi vægir til miðlungsalvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

b. Tafla með aukaverkunum

Upplýsingarnar á töflunum hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæra-flokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarvegs Þvagrásarsýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltisstækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^e	Hvítfrumna-fjölun ^a	Miltisrof ^a Sigðkorna-blóðleysi með kreppu Blóðmyndun utan mergs
Ónæmis-kerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráða-ofnæmis-viðbrögð

MedDRA líffæra-flokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^e Aukinn laktat dehydrógenasi í blóði	Þvagsýrudreyri Aukin þvag-sýra í blóði	Minnkaður glúkósi í blóði Kristallagigt ^a (pýrófosfat-brjósk-kölkun) Raskanir á vökva-rúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Tauga-kerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl, minnkað skynnæmi, óðeðlileg skynjun		
Æðar		Lágþrýstingur Háþrýstingur	Teppusjúkdómur í bláæðum ^d	Háræðaleka-heilkenni ^a Ósæðar-bólga
Öndunar-færi, brjósthol og mið-mæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt and-nauðarheil-kenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Millivefja-lungna-sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Lungna-blæðing Súrefnisshortur	
Meltingar-færi	Niðurgangur ^{a,e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Hægðatregða ^e Verkir í munni		
Lifur og gall		Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði Lifrarstækkun	Aukinn gamma-glútamýl transferasi Aukinn aspartat amínó-transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðu-útbrot	Sweets heilkenni (bráður dauf-kyrninga-húðkvilli) Æðabólga í

MedDRA líffæra-flokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
				húð ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvagfæri		Sársauki við þvaglát Blóð í þvagi	Prótein í þvagi	Óeðlileg þvaglát Nýrna-hnoðrabólga
Almennar auka-verkanir og auka-verkanir á íkomustað	Þreyta ^a Bólga í slímhúð ^a Hiti	Verkir fyrir brjósti ^a Þróttleysi Verkir ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

^eAukaverkanir með meira nýgengi hjá sjúklingum, sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu, tengdar afleiðingum undirliggjandi krabbameins eða frumueitrandi krabbameinslyfjameðferð

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar hvítakornavaxtarþáttar. Tilfellin hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá kafla 4.4.)

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á lungu á borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbilun eða bráðu andnauðarheilkenni (ARDS), sem kunni að reynast banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Tilkynnt hefur verið um miltisstækkun og miltisrof í kjölfar lyfjagjafar með filgrastimi. Sum tilvik

um miltisrof reyndust banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð. Á heildina litið var oftartilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi. Ekki er þekkt hvernig æðabólga myndast hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Við langtímanotkun hefur verið tilkynnt um æðabólgu hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvinna dauðfyrningafæð.

Kristallagigt (pýrófosfatbrjóskköllun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hvítfrumnafjölgun

Vart varð við hvítfrumnafjölgun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til þess að meta notkun filgrastims hjá börnum frekar.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá öldruðum

Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörun milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta Accofil notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Accofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi dauðfyrningafæð

Tilvik minnkaðrar beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega, langvarandi dauðfyrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastimi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Áhrif ofskömmtunar Accofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar (colony stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA02

Accofil er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Accofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítillsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyrninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyrningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hætta er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanbórið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþáttur var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða hægfara mergfrumuhvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) varðandi hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítukornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð hýsilssótt af gráðu II-IV	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Safngreining (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Aftursýn evrópsk rannsókn (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Aftursýn alþjóðleg rannsókn (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 µg/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamsþyngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkynningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna (cyclic) eða sjálfvakta (idiopathic) daufkynningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkynninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkynninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi lyfja. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð hélt styrkur í sermi hærri en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með Accofil í allt að 28 daga hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línulegt/ólínulegt samband

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Filgrastim var rannsakað í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í allt að 1 ár og sýndu fram á breytingar sem rekja mátti til fyrirsjáanlegra lyfjafræðilegra verkana, svo sem fjölgunar hvítfrumna, ofvaxtar mergfrumna í beinmerg, blóðkornamyndunar utan beinmergs og miltisstækkunar. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroska fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kanínum. Lyfjagjöf filgrastims í bláæð (80 µg/kg/dag) hjá kanínum meðan á myndun líffæra stóð olli eiturverkunum á móður og fjölgun fósturláta, auknum fanglátum eftir hreiðrun og vart varð við lægra meðaltal lifandi afkvæma eftir got og minni fósturþyngd.

Byggt á upplýsingum sem tilkynnt var um varðandi annað lyf sem inniheldur filgrastim og er svipað Accofil voru niðurstöður sambærilegar auk þess sem vart varð við aukna vansköpun hjá fósturum við 100 µg/kg/dag, en það er skammtur sem veldur eiturverkunum á móður og samsvarar altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá klínískan skammt sem nemur 5 µg/kg/dag. Það stig þar sem ekki varð vart við aukaverkanir sem ollu eiturverkunum á fósturvísu eða fósturum í þessari rannsókn var 10 µg/kg/dag, sem samsvaraði altækri útsetningu sem nam u.þ.b. 3-5 faldri þeirri útsetningu sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu klínískan skammt.

Hjá ungafullum rottum varð ekki vart við neinar aukaverkanir á móður eða fóstur við skammta sem námu allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rotta sem fengu filgrastim kringum fæðingu og meðan á mjólkurgjöf stóð sýndu fram á seinkun á þroska og vexti (≥ 20 µg/kg/dag) og örlitla lækun lifunartíðni (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin sýnileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísedik
Natríumhýdroxíð
Sorbitól (E420)
Pólýsorbitat 80
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Accofil má ekki þynna með natríumklóríðlausnum.

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Stöðugleiki Accofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysni. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Með tilliti til geymsluþols og notkunar utan sjúkrahúsa, má sjúklingurinn taka lyfið úr kæli og

geyma það við stofuhita (en ekki yfir 25°C), í eitt skipti í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við 25°C ± 2°C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0,1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrtt náttúrulegt gúmmí (sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Hver pakkning inniheldur eina, þrjár, fimm, sjö eða tíu áfylltar sprautur, með eða án nálaröryggisbúnaðar, og sprittþurrkur. Pakkningarnar án þynnupakkningar eru fyrir sprautur án nálaröryggisbúnaðar. Þynnupakkningarnar eru fyrir stakar sprautur með áföstum nálaröryggisbúnaði.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltar Accofil sprautur aðeins einnota.

Við þynningu í 5% glúkósalausn má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölíðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18.09.2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Accofil 12 milljón einingar/2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón einingar (ein.)/120 míkrogrömm (μg) af filgrastimi í 0,2 ml (0,6 mg/ml) af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn.

Filgrastim er raðbrigða metiónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Innrennslisþykkni, lausn í áfylltri sprautu

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Accofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar og nýgengi daufkýrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema hægfara mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkýrningafæð á hættu. Öryggi og verkun Accofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Accofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkýrningafæð með heildar daufkýrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/\text{l}$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Accofil ætluð til þess að auka daufkýrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Accofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkýrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/\text{l}$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkýrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Accofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með G-CSF og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við

krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Áfyllta sprautan með Accofil 12 milljón einingum/0,2 ml er sérstaklega hönnuð til að gefa skammta sem jafngilda 12 milljón einingum eða minna hjá börnum. Á sprautunni er kvarði (stærri kvarðagildi miðast við 0,1 ml og minni kvarðagildi við 0,025 ml, allt að 1,0 ml) sem er nauðsynlegur til að mæla skammta af Accofil sem jafngilda eða eru minni en 12 milljón einingar, til að mæta skammtakröfum hjá börnum.

Skammtar

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur filgrastims er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt af Accofil í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var notaður skammtur sem nam 230 µg/m²/dag (4,0 til 8,4 µg/kg/dag) undir húð.

Halda skal daglegri skömmtun filgrastims áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eítílfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprættingarmeðferðar gegn bráðu mergfrumuhvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að filgrastim meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta filgrastim meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta filgrastim meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsti skammt filgrastims a.m.k. 24 klst. eftir meðferð með krabbameinslyfjum og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lággildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt filgrastims smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Daufkyrningafjöldi	Aðlögun skammta filgrastims
> 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag
Að því loknu, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Notkun filgrastim hætt
Ef ANC minnkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt filgrastims aftur í samræmi við ofantalin skref	

ANC = Heildar daufkyrningafjöldi

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Ráðlagður skammtur filgrastims þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: 1 eða 2 hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar

kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta filgrastims fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur filgrastims við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lággildi og náð eðlilegum bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim sem nemur 1,0 milljón einingum (10 µg)/kg/dag í 4 til 5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar (12 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð:

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun

Filgrastim skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til daufkyrningafjöldi nær og viðhelst hærri en $1,5 \times 10^9/L$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lægsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum daufkyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali daufkyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu ≤ 24 µg/kg/dag. Langtíma öryggi lyfjagjafar með filgrastimi sem nemur hærri en 24 µg/kg/dag hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Meðferð daufkyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 0,1 milljón einingar (1 µg)/kg/dag og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar (4 µg)/kg/dag þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu meira en 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda daufkyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum (<10%) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

Þegar daufkyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar (300 µg)/dag annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda daufkyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í

klínískum rannsóknum þurfti skömmtun sem nam 30 milljón einingar (300 µg)/dag 1-7 daga í viku til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmtunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar um skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaæðlögun að halda við þessar aðstæður.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi dauðfyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni á alvarlegri, langvarandi dauðfyrningafæð voru yngri en 18 ára. Verkun meðferðar var greinileg hjá þessum aldurshópi en flestir sjúklinganna í hópnum voru með meðfædda dauðfyrningafæð. Enginn munur var á öryggi lyfsins við notkun hjá börnum sem meðhöndluð voru við alvarlegri, langvarandi dauðfyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjagjöf

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmtum gaf til kynna að skömmtun í bláæð stytti hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmtum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Sjúklingar sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu í kjölfarið

Filgrastim má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergseyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autolog) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, notað eitt og sér: Filgrastim má gefa sem 24 klst. samfelldu innrennsli undir húð eða inndælingu undir húð. Til inndælingar skal þynna filgrastim með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð (SCN)

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin dauðkyrningafæð: filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með HIV sýkingu

Meðferð við dauðkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum dauðkyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur sem gilda um allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð, við fyrstu eða síðari meðferð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Hætta skal varanlega notkun filgrastims hjá sjúklingum með klínískt mikilvægt ofnæmi. Ekki gefa filgrastim sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnaðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð.

Nýrnahnoðrabólga

Tilkynnt hefur verið um nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gengu tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims og pegfilgrastims var hætt. Mælt er með eftirliti með þvaggrannsóknum.

Háræðalekaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf hvítkornavaxtarþáttar (kyrningavaxtarþáttar), en það einkennist af lágbíðing, blóðalbúmíníalækkun, bjúgmyndun og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem var yfirleitt einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn. Því skal fylgjast vel með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Komið hefur í ljós að lækkun skammta af filgrastimi hægir eða stöðvar framvindu miltisstækkunar hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðkyrningafæð, og hjá 3% sjúklinga var þörf á miltisnámi.

Illkynja frumuvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í

sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) hægfara mergfrumuhvítblæð frá bráðumergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt mergfrumuhvítblæði mergfrumuhvítblæðiskal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt á aldrinum < 55 ára með góða frumuerfðafræðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að stöðva meðferð tímabundið eða að gefa minni skammta af filgrastimi hjá sjúklingum sem eru með alvarlega og langvarandi dauðfyrningafæð og fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna < $100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölun

Fjöldi hvíttra blóðkorna sem nemur $100 \times 10^9/l$ eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvíttra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölun. Ef fjöldi hvíttra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í $> 70 \times 10^9/l$.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll prótín sem notuð eru til lækninga er möguleiki á því að ónæmissvörun komi fram. Hlutfall mótefnamyndunar gegn filgrastimi er almennt lágt. Vart verður við mótefnabindingu eins og á við um öll lífefnalyf; hins vegar hafa þau ekki verið sett í samhengi við hlutleysandi virkni að svo stöddu.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við aðra sjúkdóma sjúklings

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornaeiginleika og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram

ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga hjá sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. hjá þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með æxlisferð í beinmerg).

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu.

Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknar að erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð nái nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturvekanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústíns (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma. Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almennt á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla. Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumnafjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náið eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi, mergrangvexti og mergfrumuhvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergrangvaxtarheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergrangvaxtarheilkenni og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir fram á frávik, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumnafjöldi

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar/dag (300 µg/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lággildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt

er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium* fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Accofil inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurs hópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru næmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cytókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart varð við aukinn dauða fósturvísa hjá kaninum við skammta sem voru margfalt stærri en sem nemur klínískri útsetningu og þannig að eiturvekanir hjá móður voru einnig til staðar (sjá kafla 5.3). Birtar heimildir greina frá því að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vart getur orðið við sundl eftir að Accofil er gefið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru m.a.: bráðafnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (þ.m.t. millivefjalungnabólga og brátt andnauðarheilkenni (ARDS)), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru verkir í stoðkerfi vægir til miðlungsalvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

b. Tafla með aukaverkunum

Upplýsingarnar á töflunum hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarvegs Þvagrásarsýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltisstækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^e	Hvítfrumna-fjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornablóðleysi með kreppu Blóðmyndun utan mergs

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjald- gæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráða- ofnæmis- viðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^e Aukinn laktat dehýdrógenasi í blóði	Þvagsýrudreyri Aukinn þvag- sýra í blóði	Minnkaður glúkósi í blóði Kristalla- gigt ^a (pýrófosfat- brjósk- kölkun) Raskanir á vökva- rúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl, minnkað skynnæmi, óðeðlileg skynjun		
Æðar		Lágþrýstingur Háþrýstingur	Teppusjúk- dómur í bláæðum ^d	Háræðaleka- heilkenni ^a Ósæðar- bólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt and- nauðarheil- kenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Millivefja- lungna- sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Lungna- blæðing Súrefnisshortur	
Meltingarfæri	Niður- gangur ^{a,e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Hægðatregða ^e Verkir í munni		
Lifur og gall		Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði Lifrarstækkun	Aukinn gamma- glútamýl transferasi Aukinn aspartat amínó- transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðu- útbrot	Sweets heilkenni

MedDRA liffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjald- gæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
				(bráður dauf- kyrninga- húðkvilli) Æðabólga í húð ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðva- krampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvagfæri		Sársauki við þvaglát Blóð í þvagi	Prótein í þvagi	Óeðlileg þvaglát Nýrna- hnoðrabólga
Almennar aukaverkanir og auka- verkanir á íkomustað	Þreyta ^a Bólga í slímhúð ^a Hiti	Verkir fyrir brjósti ^a Þróttleysi Verkir ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar, eitrarir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjosti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

^eAukaverkanir með meira nýgengi hjá sjúklingum, sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu, tengdar afleiðingum undirliggjandi krabbameins eða frumueitrandi krabbameinslyfjameðferð

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar hvítkornavaxtarþáttar.

Tilfellin hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá kafla 4.4.)

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á lungu á

borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbilun eða bráðu andnaðarheilkenni (ARDS), sem kunni að reynast banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Tilkynnt hefur verið um miltisstækkun og miltisrof í kjölfar lyfjagjafar með filgrastimi. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð. Á heildina litið var oftartilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi. Ekki er þekkt hvernig æðabólga myndast hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Við langtímanotkun hefur verið tilkynnt um æðabólgu hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð.

Kristallagigt (pýrófosfatbrjóskekollun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hvítfrumnaþjölun

Vart varð við hvítfrumnaþjölun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til þess að meta notkun filgrastims hjá börnum frekar.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá öldruðum

Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörum milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta Accofil notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Accofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Tilvik minnkaðrar beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastimi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að

tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrif ofskömmtnunar Accofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar (colony stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA02

Accofil er samheitalíftækniyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Accofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkráhúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hætta er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþáttur var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða hægfaða mergfrumuhvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknnum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknnum, 8 aftursýnum rannsóknnum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) varðandi hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð hýsilssótt af gráðu II-IV	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Safngreining (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Aftursýn evrópsk rannsókn (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Aftursýn alþjóðleg rannsókn (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 µg/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamspýngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakta daufkyrningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkyrninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi lyfja. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð hélt styrkur í sermi hærri en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með Accofil í allt að 28 daga hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línulegt/ólínulegt samband

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Filgrastim var rannsakað í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í allt að 1 ár og sýndu fram á breytingar sem rekja mátti til fyrirsjáanlegra lyfjafræðilegra verkana, svo sem fjölgunar hvítfrumna, ofvaxtar mergfrumna í beinmerg, blóðkornamyndunar utan beinmergs og miltisstækkunar. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroska fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Lyfjagjöf filgrastims í bláæð (80 µg/kg/dag) hjá kaninum meðan á myndun líffæra stóð olli eiturverkunum á móður og fjölgun fósturláta, auknum fanglátum eftir hreiðrun og vart varð við lægra meðaltal lifandi afkvæma eftir got og minni fósturþyngd.

Byggt á upplýsingum sem tilkynnt var um varðandi annað lyf sem inniheldur filgrastim og er svipað Accofil voru niðurstöður sambærilegar auk þess sem vart varð við aukna vansköpun hjá fósturum við 100 µg/kg/dag, en það er skammtur sem veldur eiturverkunum á móður og samsvarar altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá klínískan skammt sem nemur 5 µg/kg/dag. Það stig þar sem ekki varð vart við aukaverkanir sem ollu eiturverkunum á fósturvísu eða fósturum í þessari rannsókn var 10 µg/kg/dag, sem samsvaraði altækri útsetningu sem nam u.þ.b. 3-5 faldri þeirri útsetningu sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu klínískan skammt.

Hjá ungafullum rottum varð ekki vart við neinar aukaverkanir á móður eða fóstur við skammta sem námu allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rotta sem fengu filgrastim kringum fæðingu og meðan á mjólkurgjöf stóð sýndu fram á seinkun á þroska og vexti (≥ 20 µg/kg/dag) og örlitla lækun lifunartíðni (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin sýnileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísedik
Natríumhýdroxíð
Sorbitól (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Accofil má ekki þynna með natríumklóríðlausnum.

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Stöðugleiki Accofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysni. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftari en einu sinni skal EKKI nota það.

Með tilliti til geymslupóls og notkunar utan sjúkrahúsa, má sjúklingurinn taka lyfið úr kæli og geyma það við stofuhita (en ekki yfir 25°C), í eitt skipti í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má

ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0,1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurr náttúrulegt gúmmí (sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,2 ml af lausn.

Hver pakkning inniheldur eina, þrjár, fimm, sjö eða tíu áfylltar sprautur, með eða án nálaröryggisbúnaðar, og sprittþurrkur. Pakkningarnar án þynnupakkningar eru fyrir sprautur án nálaröryggisbúnaðar. Þynnupakkningarnar eru fyrir stakar sprautur með áföstum nálaröryggisbúnaði.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltar Accofil sprautur aðeins einnota.

Við þynningu í 5% glúkósalausn má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölliðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18.09.2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Accofil 70 milljón einingar/0,73 ml stungulyf/ innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 70 milljón einingar (ein.)/700 míkrogrömm (μg) af filgrastimi í 0,73 ml (0,96 mg/ml) af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn.

Filgrastim er raðbrigða metiónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Innrennslisþykki, lausn í áfylltri sprautu

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Accofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar og nýgengi daufkýrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema hægfara mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkýrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkýrningafæð á hættu. Öryggi og verkun Accofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Accofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkýrningafæð með heildar daufkýrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/\text{l}$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Accofil ætluð til þess að auka daufkýrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Accofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkýrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/\text{l}$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkýrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Accofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með G-CSF og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við

krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Áfyllta sprautan með Accofil 70 milljón einingum/0,73 ml er sérstaklega hönnuð til að hægt sé að gefa skammta af Filgrastim sem nema 10 µg/kg/dag hjá fullorðnum sjúklingum og þar með fækka nauðsynlegum gjöfum með mörgum áfylltum sprautum sem innihalda 30 milljón einingar/0,5 ml og 48 milljón einingar/0,5 ml, við eftirfarandi aðstæður:

- Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið við samgena stofnfrumuígræðslu, án krabbameinslyfjameðferðar
- Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, í kjölfar mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar
- Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til notkunar við ósamgena stofnfrumuígræðslu, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum
- Til að draga úr lengd daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu.

Skammtar

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur filgrastims er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt af Accofil í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var notaður skammtur sem nam 230 µg/m²/dag (4,0 til 8,4 µg/kg/dag) undir húð.

Halda skal daglegri skömmtun filgrastims áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eitelfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprætingarmeðferðar gegn bráðu mergfrumuhvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að filgrastim meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta filgrastim meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta filgrastim meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt filgrastims a.m.k. 24 klst. eftir meðferð með krabbameinslyfjum og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lággildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt filgrastims smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Daufkyrningafjöldi	Aðlögun skammta filgrastims
> 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag
Að því loknu, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Notkun filgrastim hætt
Ef ANC minnkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt filgrastims aftur í samræmi við ofantalin skref	

ANC = Heildar daufkyrningafjöldi

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Ráðlagður skammtur filgrastims þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: 1 eða 2 hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta filgrastims fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur filgrastims við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lággildi og náð eðlilegum bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim sem nemur 1,0 milljón einingum (10 µg)/kg/dag í 4 til 5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar (12 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð:

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar (5 µg)/kg/dag sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun

Filgrastim skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til daufkyrningafjöldi nær og viðhelst hærri en $1,5 \times 10^9/l$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lægsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum daufkyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali daufkyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu ≤ 24 µg/kg/dag. Langtíma öryggi lyfjagjafar með filgrastimi sem nemur hærri en 24 µg/kg/dag hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Meðferð daufkyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 0,1 milljón einingar (1 µg)/kg/dag, gefið daglega og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar (4 µg)/kg/dag þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu meira en 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda daufkyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum (<10 %) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar (10 µg)/kg/dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

Þegar daufkyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar (300 µg)/dag annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda daufkyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti skömmun sem nam 30 milljón einingar (300 µg)/dag 1-7 daga í viku til að viðhalda ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda ANC $> 2,0 \times 10^9/l$.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar um skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarástand sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaaðlögun að halda við þessar aðstæður.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru yngri en 18 ára. Verkun meðferðar var greinileg hjá þessum aldurshópi en flestir sjúklinganna í hópnum voru með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur var á öryggi lyfsins við notkun hjá börnum sem meðhöndluð voru við alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjagjöf

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmum gaf til kynna að skömmun í bláæð stytta hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Sjúklingar sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu í kjölfarið

Filgrastim má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autolog) stofnfrumna blóðmyndandi frumna Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, notað eitt og sér:

Filgrastim má gefa sem 24 klst. samfelldu innrennsli undir húð eða inndælingu undir húð.

Til inndælingar skal þynna filgrastim með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með alvarlega, langvarandi dauðfyrningafæð (SCN)

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin dauðfyrningafæð, filgrastim skal gefa með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með HIV sýkingu

Meðferð við dauðfyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum dauðfyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur sem gilda um allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð, við fyrstu eða síðari meðferð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Hætta skal varanlega notkun filgrastims hjá sjúklingum með klínískt mikilvægt ofnæmi. Ekki gefa filgrastim sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnaðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð.

Nýrnahnoðrabólga

Tilkynnt hefur verið um nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gengu tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims og pegfilgrastims var hætt. Mælt er með eftirliti með þvagrannsóknunum.

Háræðalekaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf hvítkornavaxtarþáttar (kyrningavaxtarþáttar), en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúgmyndun og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem var yfirleitt einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn.

Því skal fylgjast vel með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Komið hefur í ljós að lækun skammta af filgrastimi hægir eða stöðvar framvindu miltisstækkunar hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð, og hjá 3% sjúklinga var þörf á miltisnámi.

Illkynja frumuvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) hægfara mergfrumuhvítblæðis frá bráðu mergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt mergfrumuhvítblæði skal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði á aldrinum < 55 ára með góða frumuerfðafræðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að stöðva meðferð tímabundið eða að gefa minni skammta af filgrastimi hjá sjúklingum sem eru með alvarlega og langvarandi daufkyrningafæð og fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna < $100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur $100 \times 10^9/l$ eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í $> 70 \times 10^9/l$.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll prótín sem notuð eru til lækninga er möguleiki á því að ónæmissvörun komi fram. Hlutfall mótefnamyndunar gegn filgrastimi er almennt lágt. Vart verður við mótefnabindingu eins og á við um öll lífefnalyf; hins vegar hafa þau ekki verið sett í samhengi við hlutleysandi virkni að svo stöddu.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvítra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við aðra sjúkdóma sjúklings

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornaeiginleika og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eitruverkanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergmisproskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergmisproskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergmisproskaheilkennis/bráðs kyrningahvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergmisproskaheilkenni/brátt kyrningahvítblæði.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkýrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkýrninga. Svörun daufkýrninga hjá sjúklingum með skerta daufkýrningaforvera getur því verið minni (t.d. hjá þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með æxlisíferð í beinmerg).

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu.

Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknar að erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð ná nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturvekanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústíns (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma. Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og

hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almenn á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla. Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumna fjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náið eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarbólðleysi, mergmisþroska og kyrningahvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergmisþroski og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurtekna venjubundna rannsóknir fram á frávík, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergmisþroska eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumna fjöldi

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]), einkum fyrstu

vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar/dag (300 µg/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lággildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættan á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium* fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Accofil inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurs hópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru næmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cytókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart varð við aukinn dauða fósturvísa hjá kaninum við skammta sem voru margfalt stærri en sem nemur klínískri útsetningu og þannig að eiturvekanir hjá móður voru einnig til staðar (sjá kafla 5.3). Birtar heimildir greina frá því að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vart getur orðið við sundl eftir að Accofil er gefið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru m.a.: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (þ.m.t. millivefjalungnabólga og brátt andnauðarheilkenni (ARDS)), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergrangvaxtarheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru verkir í stoðkerfi vægir til miðlungsalvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

b. Tafla með aukaverkunum

Upplýsingarnar á töflunum hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæra-flokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarvegs Þvagrásar-sýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltis-stækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^e	Hvítfrumna-fjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkorna-blóðleysi með kreppu Blóðmyndun utan mergs
Ónæmis-kerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráða-ofnæmis-viðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^e Aukinn laktat dehydró-genasi í blóði	Þvagsýrudreyri Aukin þvagsýra í blóði	Minnkaður glúkósi í blóði Kristallagigt ^a (pýrófosfat-brjóskkólkun) Raskanir á vökvárumáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Tauga-kerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl, minnkað skynnæmi, óþeðlileg skynjun		
Æðar		Lág-þrýstingur Háþrýstingur	Teppusjúkdómur í bláæðum ^d	Háræðaleka-heilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunar-færi, brjósthol og mið-mæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt and-nauðarheil-kenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Millivefja-lungna-sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Lungnablæðing Súrefnisskortur	
Meltingar-færi	Niðurgangur ^{a,e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Hægða-tregða ^e Verkir í munni		
Lifur og gall		Aukinn alkalískur	Aukinn	

MedDRA líffæra-flokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
		fosfatasi í blóði Lifrar-stækkun	gamma-glútamýl transferasi Aukinn aspartat amínó-transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðu-útbrot	Sweets heilkenni (bráður daufkyrninga-húðkvilli) Æðabólga í húð ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðva-krampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvaggæði		Sársauki við þvaglát Blóð í þvagi	Prótein í þvagi	Óeðlileg þvaglát Nýrnahnoðrabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^a Bólga í slímhúð ^a Hiti	Verkir fyrir brjósti ^a Þróttleysi Verkir ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

^eAukaverkanir með meira nýgengi hjá sjúklingum, sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu, tengdar afleiðingum undirliggjandi krabbameins eða frumueitrandi krabbameinslyfjameðferð

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar hvítkornavaxtarþáttar.

Tilfellin hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá kafla 4.4.)

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á lungu á borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbilun eða bráðu andnauðarheilkenni (ARDS), sem kunni að reynast banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Tilkynnt hefur verið um miltisstækkun og miltisrof í kjölfar lyfjagjafar með filgrastimi. Sum tilvik um miltisrof reyndust banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð. Á heildina litið var oft tilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi. Ekki er þekkt hvernig æðabólga myndast hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Við langtímanotkun hefur verið tilkynnt um æðabólgu hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð.

Kristallagigt (pýrófosfatbrjóskkölkun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hvítfrumnaþjölun

Vart varð við hvítfrumnaþjölun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til þess að meta notkun filgrastims hjá börnum frekar.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá öldruðum

Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörun milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta Accofil notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Accofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Tilvik minnkaðrar beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega,

langvarandi daufkyrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastimi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrif ofskömmtnunar Accofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar (colony stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA02

Accofil er samheitalíftækniyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Accofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyrninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyrningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepani krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hætta er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir

ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþætti var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða hægfara mergfrumuhvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) varðandi hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð hýsilssótt af gráðu II-IV	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Safngreining (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Aftursýn evrópsk rannsókn (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Aftursýn alþjóðleg rannsókn (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 µg/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamspýngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakta daufkyrningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkyrninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi lyfja. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð helst styrkur í sermi hærri en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með Accofil í allt að 28 daga hjá

sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línulegt/ólínulegt samband

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Filgrastim var rannsakað í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í allt að 1 ár og sýndu fram á breytingar sem rekja mátti til fyrirsjáanlegra lyfjafræðilegra verkana, svo sem fjölgunar hvítfrumna, ofvaxtar mergfrumna í beinmerg, blóðkornamyndunar utan beinmergs og miltisstækkunar. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroska fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Lyfjagjöf filgrastims í bláæð (80 µg/kg/dag) hjá kaninum meðan á myndun líffæra stóð olli eiturverkunum á móður og fjölgun fósturláta, auknum fanglátum eftir hreiðrun og vart varð við lægra meðaltal lifandi afkvæma eftir got og minni fósturþyngd.

Byggt á upplýsingum sem tilkynnt var um varðandi annað lyf sem inniheldur filgrastim og er svipað Accofil voru niðurstöður sambærilegar auk þess sem vart varð við aukna vansköpun hjá fósturum við 100 µg/kg/dag, en það er skammtur sem veldur eiturverkunum á móður og samsvarar altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá klínískan skammt sem nemur 5 µg/kg/dag. Það stig þar sem ekki varð vart við aukaverkanir sem ollu eiturverkunum á fósturvísu eða fósturum í þessari rannsókn var 10 µg/kg/dag, sem samsvaraði altækri útsetningu sem nam u.þ.b. 3-5 faldri þeirri útsetningu sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu klínískan skammt.

Hjá ungafullum rottum varð ekki vart við neinar aukaverkanir á móður eða fóstur við skammta sem námu allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rotta sem fengu filgrastim kringum fæðingu og meðan á mjólkurgjöf stóð sýndu fram á seinkun á þroska og vexti (≥ 20 µg/kg/dag) og örlitla lækkun lifunartíðni (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin sýnileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísedik

Natríumhýdroxíð

Sorbitól (E420)

Pólýsorbitat 80

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Accofil má ekki þynna með natríumklóríðlausnum.

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Stöðugleiki Accofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysni. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Með tilliti til geymslupóls og notkunar utan sjúkrahúsa, má sjúklingurinn taka lyfið úr kæli og geyma það við stofuhita (en ekki yfir 25°C), í eitt skipti í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við 25°C ± 2°C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0,1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,73ml af lausn.

Hver pakkning inniheldur eina, þrjár, fimm, sjö eða tíu áfylltar sprautur, með eða án nálaröryggisbúnaðar, og sprittþurrkur. Pakkningar án þynnupakkningar eru fyrir sprautur án nálaröryggisbúnaðar. Þynnupakkningar eru fyrir stakar sprautur með áföstum nálaröryggisbúnaði.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltar Accofil sprautur aðeins einnota.

Við þynningu í 5% glúkósalausn má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölliðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búíð sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af

stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18.09.2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot no: 423/P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat

Indland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Accofil 30 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón ein. filgrastims í 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) + 1 sprittþurrka
“5 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 5 sprittþurrkur”
“3 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 3 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 10 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/001 – 1 áfyllt sprauta
EU/1/14/946/002 – 5 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/006 – 3 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/009 – 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 30 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir – Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði í þynnupakkningu

1. HEITI LYFS

Accofil 30 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón ein. filgrastims í 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) + 1 sprittþurrka
“3 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 3 sprittþurrkur”
“5 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 5 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 10 sprittþurrkur”
“7 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 7 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/005 – 1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/008 – 5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/007 – 3 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/010 – 10 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/017 – 7 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 30 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Accofil 30 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Accofil 48 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón ein. filgrastims í 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) + 1 sprittþurrka
“5 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 5 sprittþurrkur”
“3 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 3 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 10 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/003 – 1 áfyllt sprauta
EU/1/14/946/004 – 5 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/012 – 3 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/015 – 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 48 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir – Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði í þynnupakkningu

1. HEITI LYFS

Accofil 48 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón ein. filgrastims í 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Ediksýra, natríum hýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) + 1 sprittþurrka
“3 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 3 sprittþurrkur”
“5 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 5 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 10 sprittþurrkur”
“7 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 7 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/011 - 1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/014 - 5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/013 - 3 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/016 - 10 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/018 - 7 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 48 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Accofil 48 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Accofil 12 milljón ein./0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón ein. filgrastims í 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,2 ml) + 1 sprittþurrka
“5 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 5 sprittþurrkur”
“3 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 3 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 10 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/019 – 1 áfyllt sprauta
EU/1/14/946/020 – 3 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/021 – 5 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/022 – 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 12 milljón ein./0,2 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir – Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði í þynnupakkningu

1. HEITI LYFS

Accofil 12 milljón ein./0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón ein. filgrastims í 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,2 ml) + 1 sprittþurrka
“3 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 3 sprittþurrkur”
“5 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 5 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 10 sprittþurrkur”
“7 áfylltar sprautur (0,2 ml) + 7 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/023 – 1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/024 – 3 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/025 – 5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/026 – 7 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/027 – 10 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 12 milljón ein./0,2 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Accofil 12 milljón ein./0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Accofil 70 milljón ein./0,73 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 70 milljón ein. filgrastims í 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbitat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,73 ml) + 1 sprittþurrka
“5 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 5 sprittþurrkur”
“3 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 3 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 10 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/028 – 1 áfyllt sprauta
EU/1/14/946/029 – 3 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/030 – 5 áfylltar sprautur
EU/1/14/946/031 – 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 70 milljón ein./0,73 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir – Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði í þynnupakkningu

1. HEITI LYFS

Accofil 70 milljón ein./0,73 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 70 milljón ein. filgrastims í 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta (0,73 ml) + 1 sprittþurrka
“3 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 3 sprittþurrkur”
“5 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 5 sprittþurrkur”
“10 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 10 sprittþurrkur”
“7 áfylltar sprautur (0,73 ml) + 7 sprittþurrkur”

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/946/032 – 1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/033 – 3 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/034 – 5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/035 – 7 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði
EU/1/14/946/036 – 10 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Accofil 70 milljón ein./0,73 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Accofil 70 milljón ein./0,73 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,73 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Accofil 30 milljón einingar/0,5 ml (0,6 mg/ml) stungulyf/ innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Accofil
3. Hvernig nota á Accofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Accofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Accofil

Accofil er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cýtókín. Vaxtarþættir eru prótein sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Accofil verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Accofil örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Accofil:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Accofil

Ekki má nota Accofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Accofil.

Láttu lækinn vita áður en meðferð hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, en Accofil kann að valda sigðkornakreppu.
- beinþynningu.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur með Accofil ef þú:

- færð verk ofarlega vinstra megin í maga (kvið), verk vinstra megin neðan við brjóstkaða eða yst í vinstri öxl (þetta kunna að vera einkenni um miltisstækkun eða hugsanlega miltisrof).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða mari (þetta kunna að vera einkenni um fækkun blóðflagna, hugsanlega ásamt því að það dregur úr blóðstorknun).
- færð skyndileg merki um ofnæmi á borð við útbrot, kláða eða ofsakláða á húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, mäs eða öndunarerfiðleika, þar sem slíkt gæti verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- verður var/vör við þrota í andliti eða ökkulum, blóð í þvagi eða brúnleitt þvag eða ef þú hefur sjaldnar þvaglát en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Minnkuð svörun gangvart filgrastimi

Ef vart verður við minnkaða svörun eða ekki tekst að viðhalda svörun með filgrastim meðferð mun lækinn rannsaka ástæðurnar að baki því, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náðið eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega langvinna daufkyrningafæð er hugsanlegt að þú eigir á hættu að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni (MDS)). Þú skalt ræða við lækinn um hættuna á því að fá krabbamein í blóði og hvaða próf þurfi að framkvæma. Ef þú færð eða líkur eru á að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Accofil nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar samhliða öðrum lyfjum sem örva hvítar blóðfrumur

Accofil er hluti af flokki lyfja sem örva framleiðslu hvíttra blóðfrumna. Heilbrigðisstarfsmaður ætti alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Notkun annarra lyfja samhliða Accofil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Accofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Accofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti;
- telur að þú gætir verið þunguð eða

- ráðgerir að verða þunguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Accofil stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú notar Accofil, nema lækinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða aðeins og sjá til hvernig þér líður eftir notkun Accofil áður en þú ekur eða notar vélar.

Accofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Accofil inniheldur sorbitól

Þetta lyf inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Ofnæmi fyrir náttúrulegu gúmmí (latex). Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Accofil

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Accofil gefið og hversu mikið á ég að nota?

Accofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Lækinn mun segja þér hve mikið af Accofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Accofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að nota Accofil?

Þú þarft að nota Accofil þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Lækinn mun segja þér hve lengi þú þarft að nota Accofil.

Notkun handa börnum

Accofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvíttra blóðfruma (daufkyrningafæði). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru sömu og fyrir fullorðna.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Accofil. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarfræðing um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Accofil?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Accofil;
- sprittþurrku eða sambærilegt;

Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Accofil?

Gakktu úr skugga um að lokið sé áfram á sprautunni þar til þú ert tilbúin/n til að sprauta.

- Taktu áfylltu Accofil sprautuna úr kælinum.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram eða ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 15 daga, eða er útrunnin á annan hátt.
- Athugaðu útlit Accofil. Lyfið verður að vera tær og litlaus vökvi. Ef það eru agnir í því máttu ekki nota það.
- Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. Ekki hita Accofil á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
- Finndu þægilegan, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Accofil sprautuna og sprittþurrku).

Hvernig undirbý ég Accofil sprautuna?

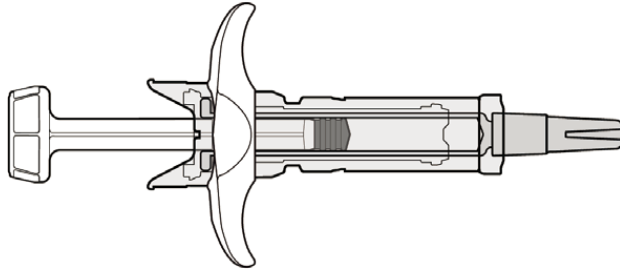
Áður en þú sprautar þig með Accofil verðurðu að gera eftirfarandi:

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skref 1: Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi

Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi/ekki skemmdur. Ekki nota lyfið ef vart verður við skemmdir (bilun í sprautu eða nálaröryggisbúnaði), ef hlutar hafa týnst eða ef nálaröryggisbúnaðurinn er í öryggisstöðu fyrir notkun eins og sést á mynd 9 þar sem það gefur til kynna að búnaðurinn hafi þegar verið notaður. Að öllu jöfnu á ekki að nota búnaðinn ef hann lítur ekki út eins og á mynd 1. Ef svo er skal fleygja lyfinu í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).

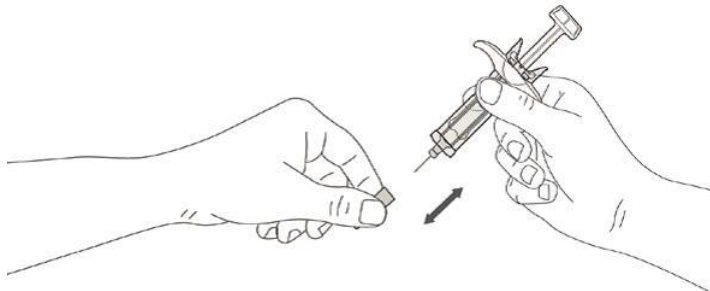
Mynd 1



Skref 2: Fjarlægðu lokið af nálinni

- Fjarlægðu hlífðarlokið eins og sést á mynd 2. Haltu meginhluta nálaröryggisbúnaðarins í annarri hendinni og vísaðu nálaroddið frá þér, án þess að snerta bullupinnann. Togaðu lokið beint af nálinni með hinni hendinni. Eftir að lokið er fjarlægt af nálinni skal henda því í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).
- Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
- Hugsanlega er meiri vökvi í sprautunni en á þarf að halda. Notaðu kvarðann á sprautuhólknnum eins og lýst er hér á eftir til þess að stilla á réttan skammt af Accofil samkvæmt ávísun læknis. Þrýstu út umfram magni vökva með því að þrýsta bullunni að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar ávísuðum skammti.
- Athugaðu aftur hvort rétt magn Accofil er í sprautunni.
- Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

Mynd 2

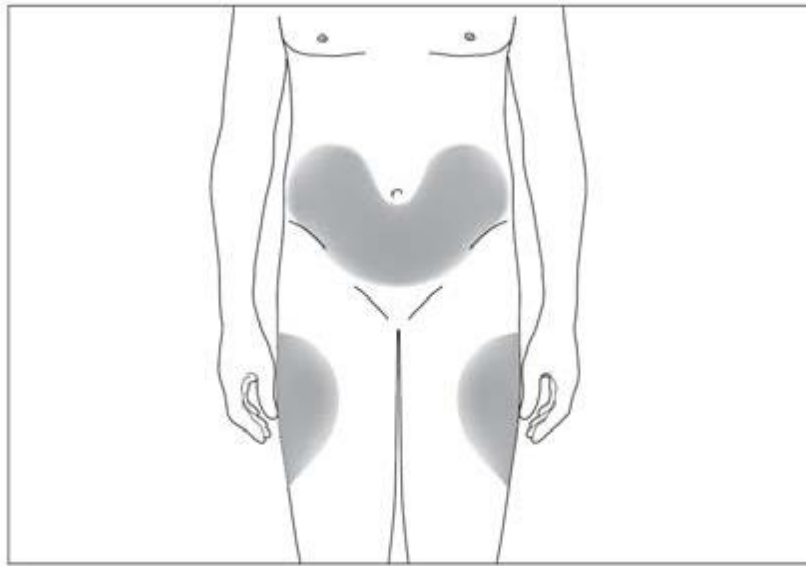


Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

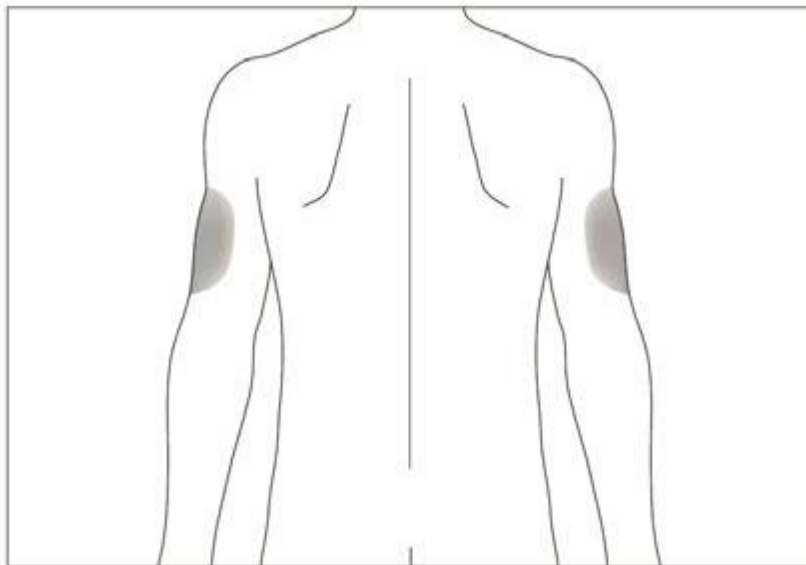
- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).

Mynd 3



Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í upphandleggi þína (sjá mynd 4).

Mynd 4



Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

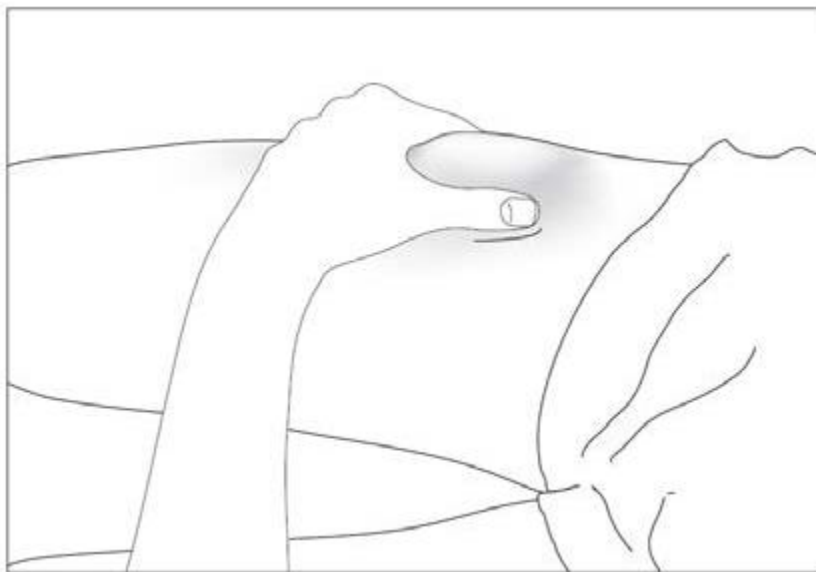
Skref 3: Nálinni stungið í húð

- Klíptu laust í húðina á stungustaðnum með annarri hendi;
- Notaðu hina höndina til að stinga nálinni í stungustaðinn án þess að snerta endann á bullupinnanum (með 45-90 gráðu horni) (sjá myndir 6 og 7).

Hvernig á ég að sprauta mig?

Sóttþreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).

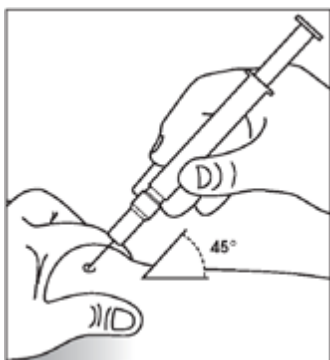
Mynd 5



Áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar

- Stingdu nálinni alla leið inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingur eða læknir hefur sýnt þér (sjá mynd 6).
- Togaðu varlega í bulluna til þess að ganga úr skugga um að ekki hafi verið stungið í æð. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni aftur inn á öðrum stað.
- Haltu áfram að klípa húðina. Þrýstu hægt og jafnþétt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta lengra. Ekki hætta að þrýsta á bulluna.
- Sprautaðu aðeins þeim skammti sem læknirinn hefur tekið fram.
- Eftir að vökvanum er sprautað skal fjarlægja nálina meðan þrýstingnum á bulluna er viðhaldið og sleppa svo húðinni.
- Settu sprautuna í förgunarílát. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

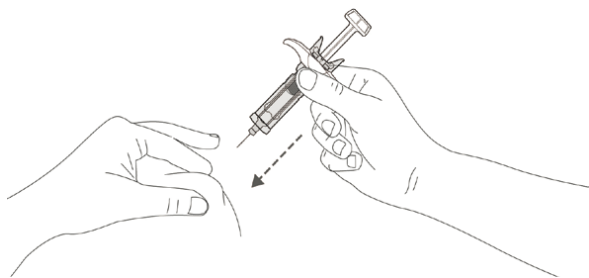
Mynd 6



Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði

1. Stingdu nálinni alveg inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða læknirinn hefur sýnt þér.
2. Dragðu bulluna aðeins til baka til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni inn á öðrum stað.
3. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem læknirinn hefur tekið fram samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

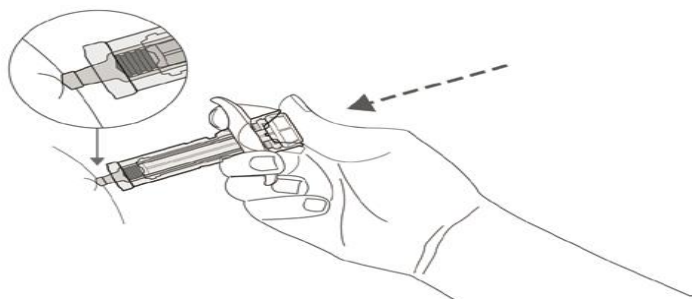
Mynd 7



Skref 4: Inndæling

Settu þumalinn á enda bullupinnans. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna (sjá mynd 8). Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið.

Mynd 8



Skref 5: Vörn gegn nálarstungu

Öryggisbúnaðurinn virkjust þegar bullupinnanum hefur verið þrýst alla leið:

- Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans.
- Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn (sjá mynd 9).

Mynd 9



Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hrædd/-ur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð eða ráðleggingar.

Notuðum sprautum fargað

Nálaröryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir stunguáverka af völdum nálar eftir notkun, svo ekki er þörf á neinum varúðarráðstöfunum varðandi förgun. Farga skal sprautunni samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækningin hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækningu ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Accofil

Hafðu samband við lækningu eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að nota.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækningu vita tafarlaust meðan á meðferð stendur:

- ef þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrnhnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækningu umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl þar sem það getur bent til vandamáls í milta (miltisstækkun eða miltisrof).
- ef þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauðfyrirgjafi og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að lækningin framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).
- ef þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum: Þrota eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast háráðalekaheilkenni sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafalausrar meðhöndlunar læknis.

- Ef þú ert með sambland af einhverjum af eftirtöldum einkennum:
 - hita, eða skjálfta, eða mikilli kuldatilfinningu, hröðum hjartslætti, ringlun eða vistarfirringu, mæði, miklum verkjum eða óþægindum og þvalri eða sveittri húð.

Þetta gætu verið einkenni um ástand sem kallast „sýklasótt“ (einnig kallað „blóðeitrun“), sem er alvarleg sýking sem veldur almennri bólgusvörun í líkamanum sem getur verið lífshættuleg og krefst tafalausrar læknishjálp.

Algeng aukaverkun við notkun Accofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum eða iljum og sáramyndun og eymsli í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur komið fram fjölgun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafjölgun) og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu til blóðstorkunar, en lækningin mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst
- Ógleði
- Óvenjulegt hárlós eða þynning hárs (skalli)
- Þreyta
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegna sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar
- Lítill fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Hiti (sótthiti)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarvegs
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkuð tilfinning, einkum í húð (minnkað skynnæmi)
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum (óeðlileg skynjun)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Að hósta upp blóði (blóðhósti)
- Verkir í munni og koki
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrarsækkun
- Útbrot
- Roði í húðinni (hórundsroði)
- Vöðvakrampar
- Verkir við þvaglát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Þroti í höndum og fótum (þjúgur í útlimum)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumna fjölgun)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há þvagsýrugildi í blóði sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyra) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu á litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, sem veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millilífjalungnasjúkdómur)

- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing í lungum (lungnablæðing)
- Skortur á frásogi súrefnis í lungum (súrefnisskortur)
- Óslétt húðútbrot (dröfnuörðubrot)
- Sjúkdómur sem veldur beinþynningu þannig að þau verða veikbyggðari, stökkari og brothættari
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.
- Miklir verkir í beinum, fyrir brjósti, í þörmum eða liðum (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun í líkamanum sem kann að valda þrota (raskanir á vökvarúmmáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphleypt og sársaukafull sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi
- Minnkuð beinþéttni
- Blóðfrumumyndun utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Accofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C), má ekki frjósa.

Sprautuna má fjærlægja úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt skipti fyrir uppgefna fyrningardagsetningu, í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki nota Accofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki setja nálarhlífina aftur á notaða nál þar sem þú gætir stungið þig. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Accofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar

- (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml, sem svarar til 0,6 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Accofil og pakkningastærðir

Accofil er tært og litlaust stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu sem merkt er með 1/40 prentuðum kvarða frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Accofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 3, 5, 7 og 10 áfylltar sprautur, með eða án áföstum nálaröryggisbúnaði og sprittþurrkum.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Accofil sprautur aðeins einnota.

Stöðugleiki Accofil skerðist ekki þó það lendi í frosti fyrir slysni í allt að 48 klst. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Til þess að bæta rekjanleika kynningavaxtarþátta (G-CSF) skal skrá heiti (Accofil) og lotunúmer þess sérlyfs sem gefið er greinilega í sjúkraskrá sjúklings.

Accofil skal ekki þynna með natríumklóríðlausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér á eftir. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram

kemur hér á eftir.

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún gefi endanlegan styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölíðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við 25°C ± 2°C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

Notkun áfyllu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Accofil 48 milljón einingar/0,5 ml (0,96 mg/ml) stungulyf / innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Accofil
3. Hvernig nota á Accofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Accofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Accofil

Accofil er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótein sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Accofil verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Accofil örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Accofil:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Accofil

Ekki má nota Accofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Accofil.

Láttu lækinn vita áður en meðferð hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, en Accofil kann að valda sigðkornakreppu.
- beinþynningu.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur með Accofil ef þú:

- færð verk ofarlega vinstra megin í maga (kvið), verk vinstra megin neðan við brjóstkaða eða yst í vinstri öxl (þetta kunna að vera einkenni um miltisstækkun eða hugsanlega miltisrof).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða mari (þetta kunna að vera einkenni um fækkun blóðflagna, hugsanlega ásamt því að það dregur úr blóðstorknun).
- færð skyndileg merki um ofnæmi á borð við útbrot, kláða eða ofsakláða á húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, mäs eða öndunarerfiðleika, þar sem slíkt gæti verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- verður var/vör við þrota í andliti eða ökkum, blóð í þvagi eða brúnleitt þvag eða ef þú hefur sjaldnar þvaglát en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Minnkuð svörun gangvart filgrastimi

Ef vart verður við minnkaða svörun eða ekki tekst að viðhalda svörun með filgrastim meðferð mun lækinn rannsaka ástæðurnar að baki því, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náð eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega langvinna daufkyrningafæð er hugsanlegt að þú eigir á hættu að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni (MDS)). Þú skalt ræða við lækinn um hættuna á því að fá krabbamein í blóði og hvaða próf þurfi að framkvæma. Ef þú færð eða líkur eru á að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Accofil nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Ef þú ert stofnfrumugafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar samhliða öðrum lyfjum sem örva hvítar blóðfrumur

Accofil er hluti af flokki lyfja sem örva framleiðslu hvíttra blóðfrumna. Heilbrigðisstarfsmaður ætti alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Notkun annarra lyfja samhliða Accofil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Accofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Accofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti;
- telur að þú gætir verið þunguð eða
- ráðgerir að verða þunguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Accofil stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstagjöf ef þú notar Accofil, nema læknirinn gefi þér önnur fyrirmæli..

Akstur og notkun véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða aðeins og sjá til hvernig þér líður eftir notkun Accofil áður en þú ekur eða notar vélar.

Accofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Accofil inniheldur sorbitól

Þetta lyf inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Ofnæmi fyrir náttúrulegu gúmmí (latex). Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Accofil

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Accofil gefið og hversu mikið á ég að nota?

Accofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Læknirinn mun segja þér hve mikið af Accofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Accofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að nota Accofil?

Þú þarft að nota Accofil þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að nota Accofil.

Notkun handa börnum

Accofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri

fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru sömu og fyrir fullorðna.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Accofil. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarfræðing um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Accofil?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Accofil;
- sprittþurrku eða sambærilegt;

Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Accofil?

Gakktu úr skugga um að lokið sé áfram á sprautunni þar til þú ert tilbúin/n til að sprauta.

- Taktu áfylltu Accofil sprautuna úr kælinum.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram eða ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 15 daga, eða er útrunnin á annan hátt.
- Athugaðu útlit Accofil. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það eru agnir í því máttu ekki nota það.
- Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. Ekki hita Accofil á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
- **Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
- Finndu þægilegan, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Accofil sprautuna og sprittþurrku).

Hvernig undirbý ég Accofil sprautuna?

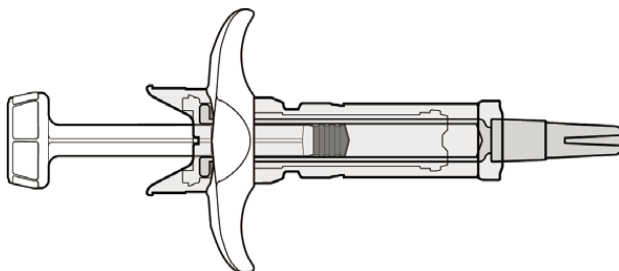
Áður en þú sprautar þig með Accofil verðurðu að gera eftirfarandi:

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skref 1: Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi

Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi/ekki skemmdur. Ekki nota lyfið ef vart verður við skemmdir (bilun í sprautu eða nálaröryggisbúnaði), ef hlutar hafa týnst eða ef nálaröryggisbúnaðurinn er í öryggisstöðu fyrir notkun eins og sést á mynd 9 þar sem það gefur til kynna að búnaðurinn hafi þegar verið notaður. Að öllu jöfnu á ekki að nota búnaðinn ef hann lítur ekki út eins og á mynd 1. Ef svo er skal fleygja lyfinu í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).

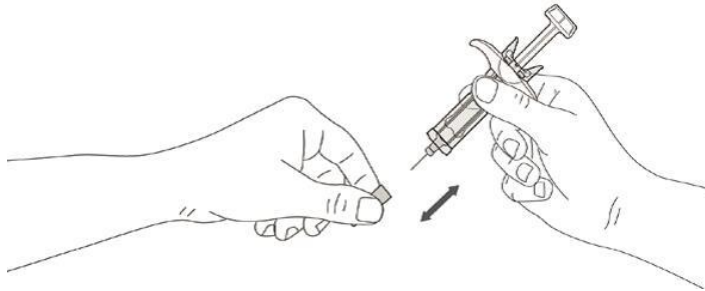
Mynd 1



Skref 2: Fjarlægðu lokið af nálinni

1. Fjarlægðu hlífðarlokið eins og sést á mynd 2. Haltu meginhluta nálaröryggisbúnaðarins í annarri hendinni og vísaðu nálaroddinum frá þér, án þess að snerta bullupinnann. Togaðu lokið beint af nálinni með hinni hendinni. Eftir að lokið er fjarlægt af nálinni skal henda því í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).
2. Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
3. Hugsanlega er meiri vökvi í sprautunni en á þarf að halda. Notaðu kvarðann á sprautuhólknum eins og lýst er hér á eftir til þess að stilla á réttan skammt af Accofil samkvæmt ávísun læknis. Þrýstu út umfram magni vökva með því að þrýsta bullunni að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar ávísuðum skammti.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Accofil er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

Mynd 2

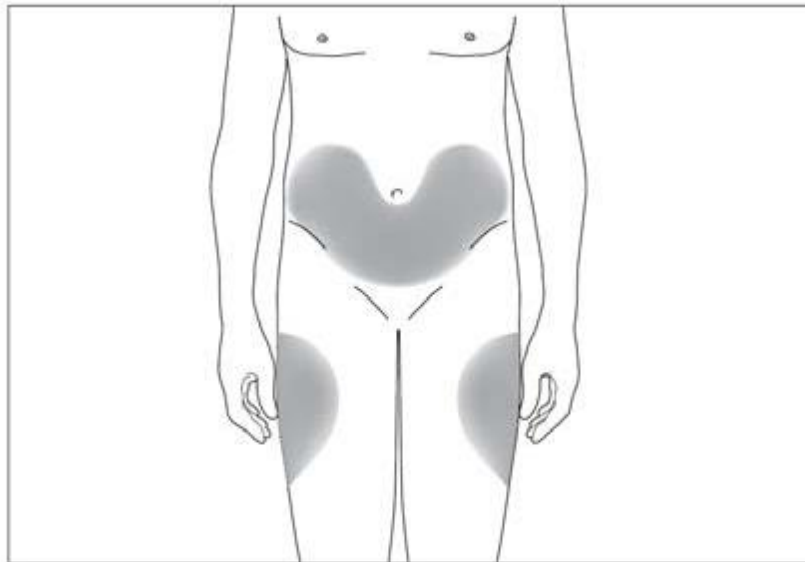


Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

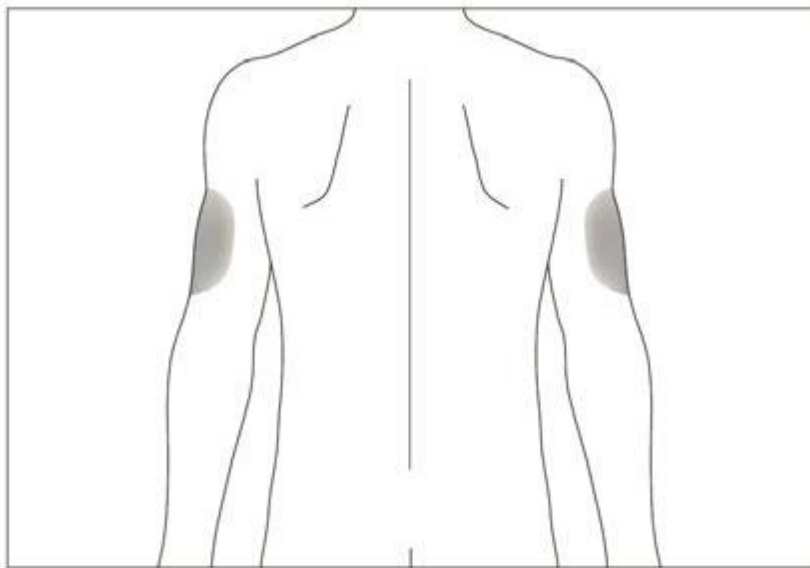
- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).

Mynd 3



Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í upphandleggi þína (sjá mynd 4).

Mynd 4



Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

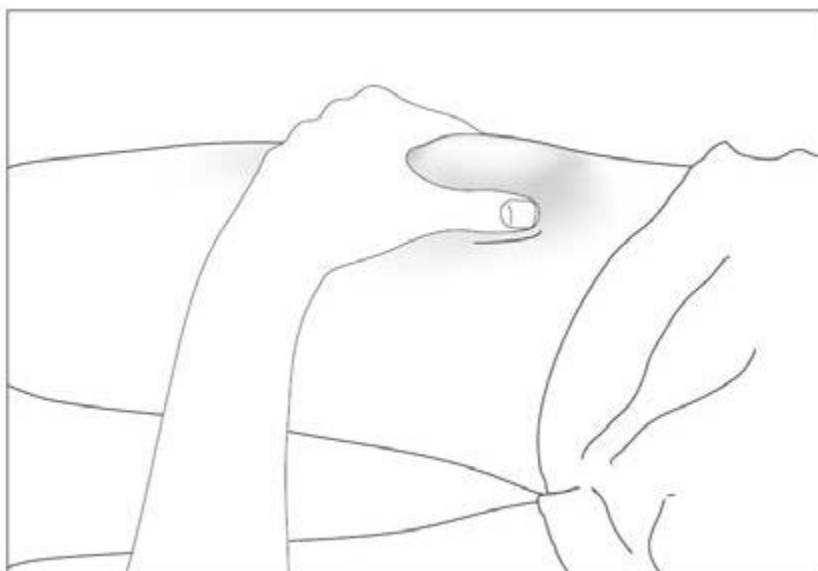
Skref 3: Nálinni stungið í húð

- Klíptu laust í húðina á stungustaðnum með annarri hendi;
- Notaðu hina höndina til að stinga nálinni í stungustaðinn án þess að snerta endann á bullupinnanum (með 45-90 gráðu horni) (sjá myndir 6 og 7).

Hvernig á ég að sprauta mig?

Sóttthreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).

Mynd 5

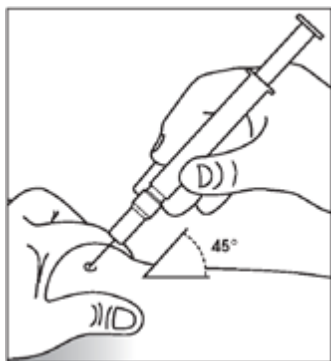


Áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar

- Stingdu nálinni alla leið inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingur eða læknir hefur sýnt þér (sjá mynd 6).
- Togaðu varlega í bulluna til þess að ganga úr skugga um að ekki hafi verið stungið í æð. Ef vart

- verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni aftur inn á öðrum stað.
- Haltu áfram að klípa húðina. Þrýstu hægt og jafnþétt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta lengra. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!
 - Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram.
 - Eftir að vökvannum er sprautað skal fjarlægja nálina meðan þrýstingnum á bulluna er viðhaldið og sleppa svo húðinni.
 - Settu sprautuna í förgunarílát. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

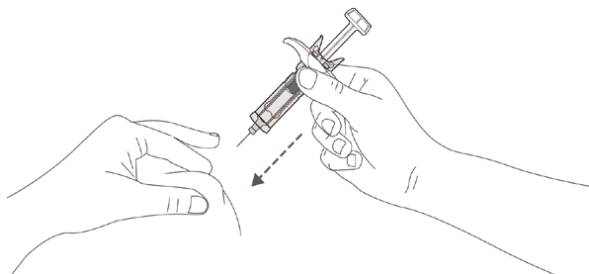
Mynd 6



Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði

- Stingdu nálinni alveg inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða lækurinn hefur sýnt þér.
- Dragðu bulluna aðeins til baka til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni inn á öðrum stað.
- Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

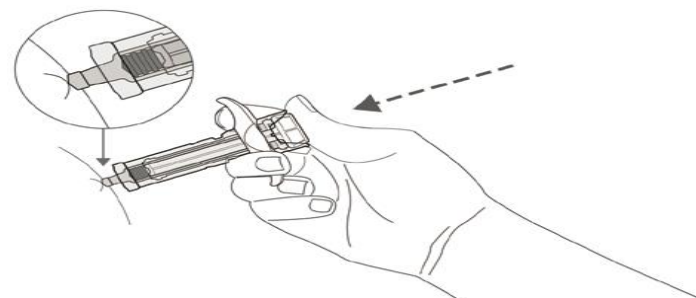
Mynd 7



Skref 4: Inndæling

Settu þumalinn á enda bullupinnans. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna (sjá mynd 8). Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið.

Mynd 8

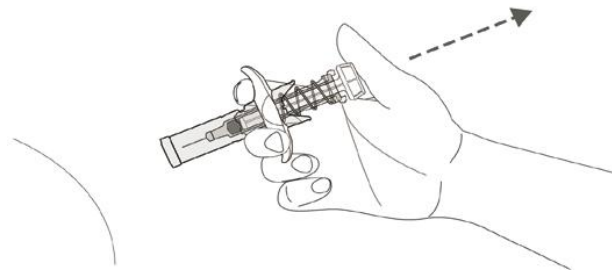


Skref 5: Vörn gegn nálarstungu

Öryggisbúnaðurinn virkjust þegar bullupinnanum hefur verið þrýst alla leið:

- Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans.
- Bullupinninn mun færist upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn (sjá mynd 9).

Mynd 9



Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hrædd/-ur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð eða ráðleggingar.

Notuðum sprautum fargað

Nálaröryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir stunguáverka af völdum nálar eftir notkun, svo ekki er þörf á neinum varúðarráðstöfunum varðandi förgun. Farga skal sprautunni samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækinn hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Accofil

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur:

- ef þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrnhnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækinn umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkulum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeininn eða efst í

- öxl þar sem það getur bent til vandamáls í milta (miltisstækkun eða miltisrof).
- ef þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri daufkýrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).
- ef þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum: Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast háræðalekaheilkenni sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar meðhöndlunar læknis.

- Ef þú ert með sambland af einhverjum af eftirtöldum einkennum:
- hita, eða skjálfta, eða mikilli kuldatilfinningu, hröðum hjartslætti, ringlun eða vistarfirringu, mæði, miklum verkjum eða óþægindum og þvalri eða sveittri húð.

Þetta gætu verið einkenni um ástand sem kallast „sýklasótt“ (einnig kallað „blóðeitrun“), sem er alvarleg sýking sem veldur almennri bólgusvörun í líkamanum sem getur verið lífshættuleg og krefst tafalausrar læknishjálpar.

Algeng aukaverkun við notkun Accofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum og iljum og sáramyndun og eymsli í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum eða liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur komið fram fjölgun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafjölgun) og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu til blóðstorknunar, en læknirinn mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst
- Ógleði
- Óvenjulegt hárlos eða þynning hárs (skalli)
- Þreyta
- Eymisli og bólga í slímhúð meltingarvegjar sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar
- Lítil fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Hiti (sótthiti)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarvegs
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkuð tilfinning, einkum í húð (minnkað skynnæmi)
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum (óeðlileg skynjun)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Að hósta upp blóði (blóðhósti)

- Verkir í munni og koki
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrartækkun
- Útbrot
- Roði í húðinni (hórundsróði)
- Vöðvakrampar
- Verkir við þvaglát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Þroti í höndum og fótum (þjúgur í útlimum)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há þvagsýrugildi í blóði sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyra) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu á litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, sem veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millivefjalungnasjúkdómur)
- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing í lungum (lungnablæðing)
- Skortur á frásogi súrefnis í lungum (súrefnisskortur)
- Óslétt húðútbrot (dröfnuörðubrot)
- Sjúkdómur sem veldur beinþynningu þannig að þau verða veikbyggðari, stökkari og brothættari
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.
- Miklir verkir í beinum, fyrir brjósti, í þörmum eða liðum (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun í líkamanum sem kann að valda þroti (raskanir á vökvárummáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphleypt og sársaukafull sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi
- Minnkuð beinþéttni
- Blóðfrumumyndun utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Accofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C), má ekki frjósa.

Sprautuna má fjærlægja úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt skipti fyrir uppgefna fyrningardagsetningu, í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki nota Accofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki setja nálarhlífina aftur á notaða nál þar sem þú gætir stungið þig. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Accofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml, sem svarar til 0,96 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Accofil og pakkningastærðir

Accofil er tært og litlaust stungulyf/innrennislislyf, lausn í áfylltri sprautu sem merkt er með 1/40 prentuðum kvarða frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Accofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 3, 5, 7 og 10 áfylltar sprautur, með eða án áföstum nálaröryggisbúnaði og sprittþurrkum.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Accofil sprautur aðeins einnota.

Stöðugleiki Accofil skerðist ekki þó það lendi í frosti fyrir slysni í allt að 48 klst. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Til þess að bæta rekjanleika kynningavaxtarþátta (G-CSF) skal skrá heiti (Accofil) og lotunúmer þess sérlyfs sem gefið er greinilega í sjúkraskrá sjúklings.

Accofil skal ekki þynna með natríumklóríðlausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér á eftir. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér á eftir.

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún gefi endanlegan styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlausn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölíðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við 25°C ± 2°C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

Notkun áfyllu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal

takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrr og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Accofil 12 milljón einingar/0,2 ml (0,6 mg/ml) stungulyf / innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Accofil
3. Hvernig nota á Accofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Accofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Accofil

Accofil er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cýtókín. Vaxtarþættir eru prótein sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Accofil verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Accofil örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Accofil:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Accofil

Ekki má nota Accofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Accofil.

Láttu lækinn vita áður en meðferð hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, en Accofil kann að valda sigðkornakreppu.
- beinþynningu.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur með Accofil ef þú:

- færð verk ofarlega vinstra megin í maga (kvið), verk vinstra megin neðan við brjóstkaða eða yst í vinstri öxl (þetta kunna að vera einkenni um miltisstækkun eða hugsanlega miltisrof).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða mari (þetta kunna að vera einkenni um fækkun blóðflagna, hugsanlega ásamt því að það dregur úr blóðstorknun).
- færð skyndileg merki um ofnæmi á borð við útbrot, kláða eða ofsakláða á húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, mäs eða öndunarerfiðleika, þar sem slíkt gæti verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- verður var/vör við þrota í andliti eða ökkum, blóð í þvagi eða brúnleitt þvag eða ef þú hefur sjaldnar þvaglát en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Minnkuð svörun gangvart filgrastimi

Ef vart verður við minnkaða svörun eða ekki tekst að viðhalda svörun með filgrastim meðferð mun lækinn rannsaka ástæðurnar að baki því, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náð eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega langvinna daufkyrningafæð er hugsanlegt að þú eigir á hættu að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni (MDS)). Þú skalt ræða við lækinn um hættuna á því að fá krabbamein í blóði og hvaða próf þurfi að framkvæma. Ef þú færð eða líkur eru á að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Accofil nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar samhliða öðrum lyfjum sem örva hvítar blóðfrumur

Accofil er hluti af flokki lyfja sem örva framleiðslu hvítra blóðfrumna. Heilbrigðisstarfsmaður ætti alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Notkun annarra lyfja samhliða Accofil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Accofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Accofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti;
- telur að þú gætir verið þunguð eða
- ráðgerir að verða þunguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Accofil stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú notar Accofil, nema lækinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða aðeins og sjá til hvernig þér líður eftir notkun Accofil áður en þú ekur eða notar vélar.

Accofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Accofil inniheldur sorbitól

Þetta lyf inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Ofnæmi fyrir náttúrulegu gúmmí (latex). Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Accofil

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Accofil gefið og hversu mikið á ég að nota?

Accofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Lækinn mun segja þér hve mikið af Accofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Accofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að nota Accofil?

Þú þarft að nota Accofil þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Lækinn mun segja þér hve lengi þú þarft að nota Accofil.

Notkun handa börnum

Accofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri

fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru sömu og fyrir fullorðna.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Accofil. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarfræðing um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Accofil?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Accofil;
- sprittþurrku eða sambærilegt;

Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Accofil?

Gakktu úr skugga um að lokið sé áfram á sprautunni þar til þú ert tilbúin/n til að sprauta.

- Taktu áfylltu Accofil sprautuna úr kælinum.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram eða ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 15 daga, eða er útrunnin á annan hátt.
- Athugaðu útlit Accofil. Lyfið verður að vera tær og litlaus vökvi. Ef það eru agnir í því máttu ekki nota það.
- Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. Ekki hita Accofil á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
- Finndu þægilegan, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Accofil sprautuna og sprittþurrku).

Hvernig undirbý ég Accofil sprautuna?

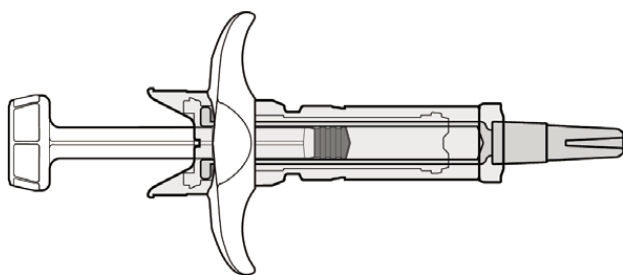
Áður en þú sprautar þig með Accofil verðurðu að gera eftirfarandi:

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skref 1: Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi

Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi/ekki skemmdur. Ekki nota lyfið ef vart verður við skemmdir (bilun í sprautu eða nálaröryggisbúnaði), ef hlutar hafa týnst eða ef nálaröryggisbúnaðurinn er í öryggisstöðu fyrir notkun eins og sést á mynd 9 þar sem það gefur til kynna að búnaðurinn hafi þegar verið notaður. Að öllu jöfnu á ekki að nota búnaðinn ef hann lítur ekki út eins og á mynd 1. Ef svo er skal fleggja lyfinu í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).

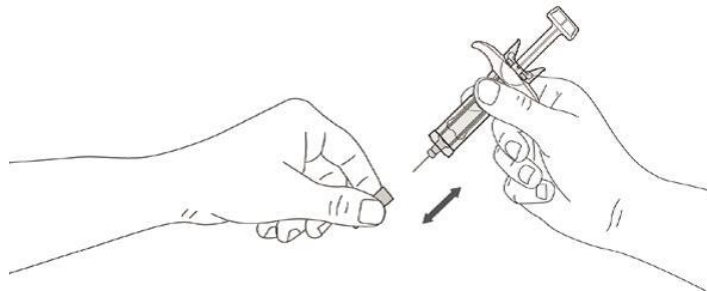
Mynd 1



Skref 2: Fjarlægðu lokið af nálinni

1. Fjarlægðu hlífðarlokið eins og sést á mynd 2. Haltu meginhluta nálaröryggisbúnaðarins í annarri hendinni og vísaðu nálaroddinum frá þér, án þess að snerta bullupinnann. Togaðu lokið beint af nálinni með hinni hendinni. Eftir að lokið er fjarlægt af nálinni skal henda því í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).
2. Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
3. Hugsanlega er meiri vökvi í sprautunni en á þarf að halda. Notaðu kvarðann á sprautuhólknum eins og lýst er hér á eftir til þess að stilla á réttan skammt af Accofil samkvæmt ávísun læknis. Þrýstu út umfram magni vökva með því að þrýsta bullunni að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar ávísuðum skammti.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Accofil er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

Mynd 2

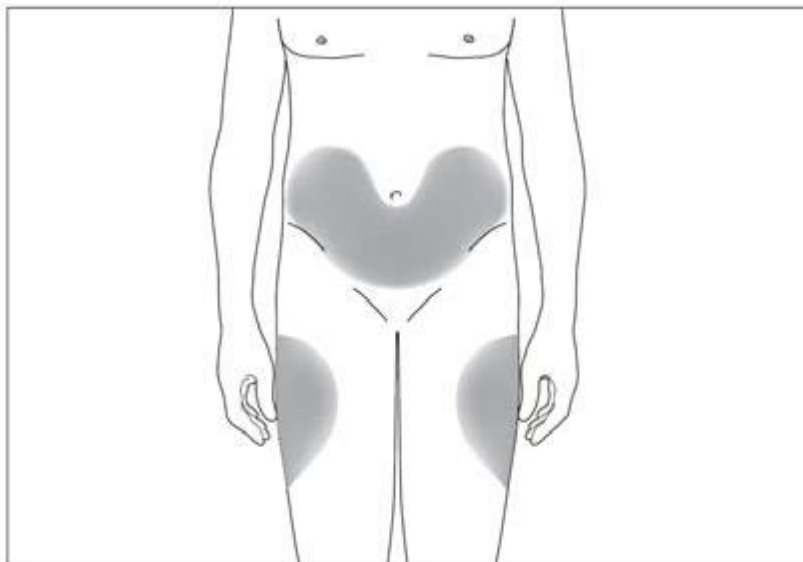


Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

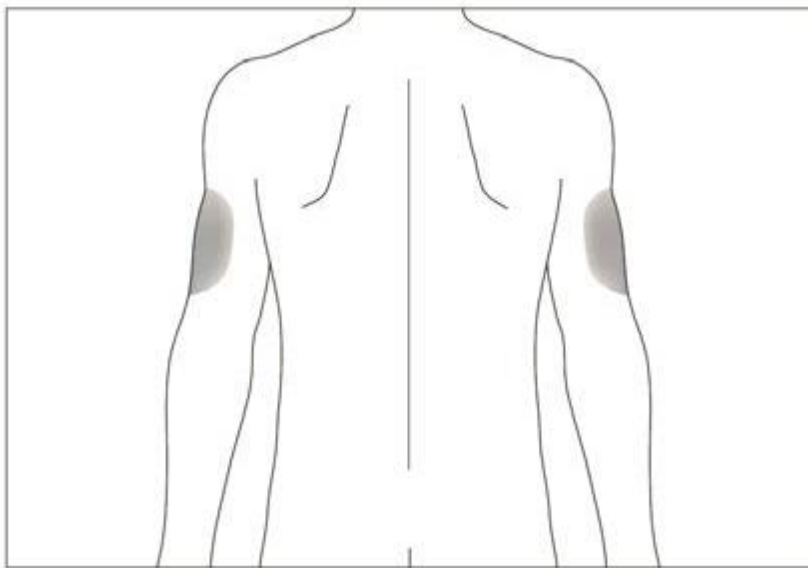
- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).

Mynd 3



Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í upphandleggi þína (sjá mynd 4).

Mynd 4



Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

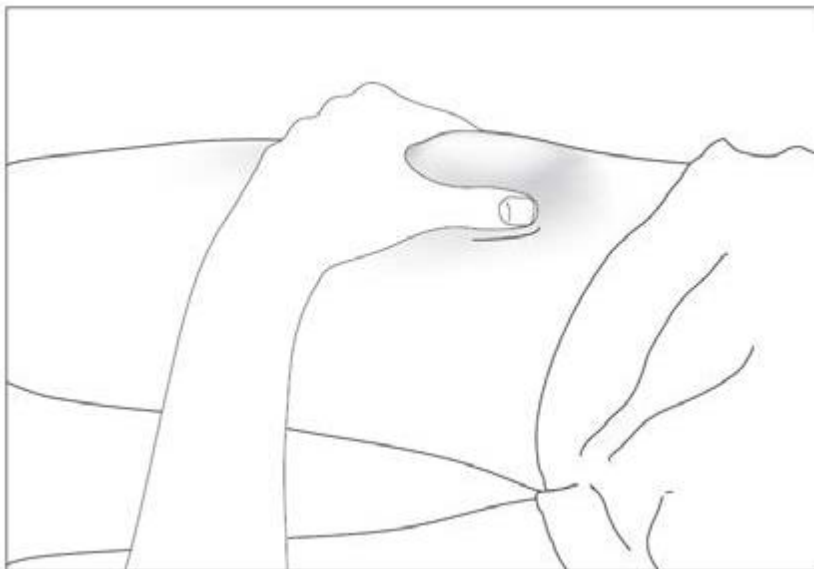
Skref 3: Nálinni stungið í húð

- Klíptu laust í húðina á stungustaðnum með annarri hendi;
- Notaðu hina höndina til að stinga nálinni í stungustaðinn án þess að snerta endann á bullupinnanum (með 45-90 gráðu horni) (sjá myndir 6 og 7)

Hvernig á ég að sprauta mig?

Sóttgreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).

Mynd 5

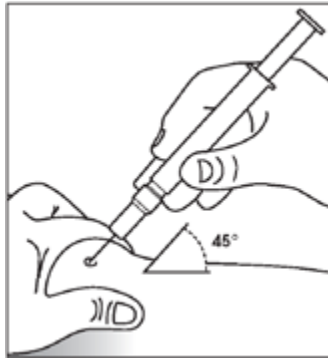


Áfyllt nál án nálaröryggisbúnaðar

- a. Stingdu nálinni alla leið inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingur eða lækni hefur sýnt þér (sjá mynd 6).

- b. Togaðu varlega í bulluna til þess að ganga úr skugga um að ekki hafi verið stungið í æð. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni aftur inn á öðrum stað.
- c. Haltu áfram að klípa húðina. Þrýstu hægt og jafnþétt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta lengra. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!
- d. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram.
- e. Eftir að vökvanum er sprautað skal fjarlægja nálina meðan þrýstingnum á bulluna er viðhaldið og sleppa svo húðinni.
- f. Settu sprautuna í förgunarílát. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

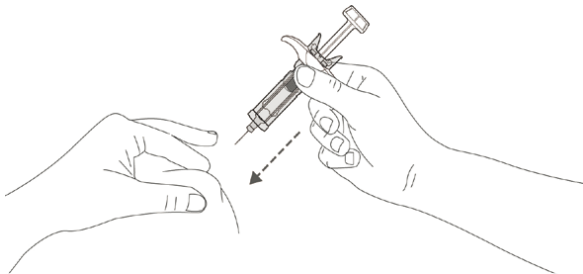
Mynd 6



Áfyllt nál með nálaröryggisbúnaði

- Stingdu nálinni alveg inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða lækurinn hefur sýnt þér.
- Dragðu bulluna aðeins til baka til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni inn á öðrum stað.
- Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

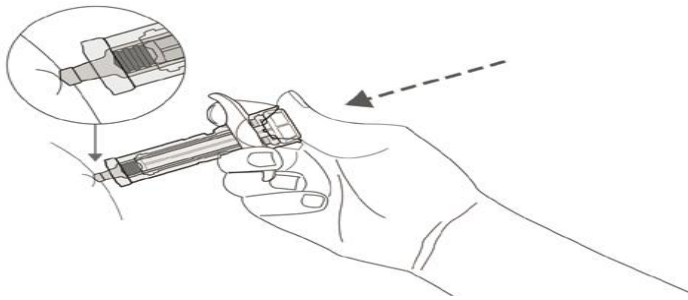
Mynd 7



Skref 4: Inndæling

Settu þumalinn á enda bullupinnans. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna (sjá mynd 8). Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið.

Mynd 8

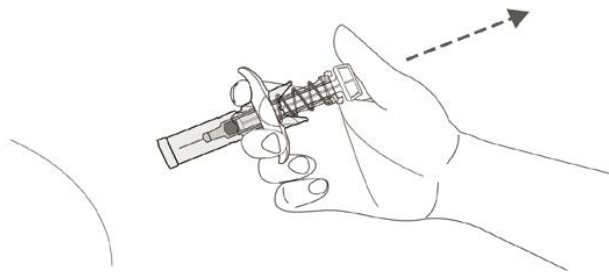


Skref 5: Vörn gegn nálarstungu

Öryggisbúnaðurinn virkjust þegar bullupinnanum hefur verið þrýst alla leið:

- Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans.
- Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn (sjá mynd 9).

Mynd 9



Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hrædd/-ur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð eða ráðleggingar.

Notuðum sprautum fargað

Nálaröryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir stunguáverka af völdum nálar eftir notkun, svo ekki er þörf á neinum varúðarráðstöfunum varðandi förgun. Farga skal sprautunni samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækinn hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Accofil

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur:

- ef þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrahnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækinn umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkulum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl þar sem það getur bent til vandamáls í milta (miltisstækkun eða miltisrof).
- ef þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauftykningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að lækinninn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).
- ef þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum: Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast háráðalekaheilkenni sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar meðhöndlunar læknis.

- Ef þú ert með sambland af einhverjum af eftirtöldum einkennum:
- hita, eða skjálfta, eða mikilli kuldatilfinningu, hröðum hjartslætti, ringlun eða vistarfirringu, mæði, miklum verkjum eða óþægindum og þvalri eða sveittri húð.

Þetta gætu verið einkenni um ástand sem kallast „sýklasótt“ (einnig kallað „blóðeitrun“), sem er alvarleg sýking sem veldur almennri bólgusvörun í líkamanum sem getur verið lífshættuleg og krefst tafalausrar læknishjálpar.

Algeng aukaverkun við notkun Accofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum og iljum og sáramyndun og eymsli í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum eða liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur komið fram fjölgun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafjölgun) og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu til blóðstorknunar, en lækinninn mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst
- Ógleði
- Óvenjulegt hárlos eða þynning hárs (skalli)
- Þreyta
- Eymisli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar
- Lítil fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Hiti (sótthiti)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarvegs
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst

- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkuð tilfinning, einkum í húð (minnkað skynnæmi)
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum (óeðlileg skynjun)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Að hósta upp blóði (blóðhósti)
- Verkir í munni og koki
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrarstækkun
- Útbrot
- Roði í húðinni (hörundsroði)
- Vöðvakrampar
- Verkir við þvaglát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Þroti í höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há þvagsýrugildi í blóði sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyra) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu á litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, sem veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millivefjalungnasjúkdómur)
- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing í lungum (lungnablæðing)
- Skortur á frásogi súrefnis í lungum (súrefnisskortur)
- Óslétt húðútbrot (dröfnuörðuútbrot)
- Sjúkdómur sem veldur beinþynningu þannig að þau verða veikbyggðari, stökkari og brothættari
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.
- Miklir verkir í beinum, fyrir brjósti, í þörmum eða liðum (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun í líkamanum sem kann að valda þrota (raskanir á vökvarúmmáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphleypt og sársaukafull sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi

- Minnkuð beinþéttni
- Blóðfrumumyndun utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Accofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C), má ekki frjósa.

Sprautuna má fjærlægja úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt skipti fyrir uppgefna fyrningardagsetningu, í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki nota Accofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki setja nálarhlífina aftur á notaða nál þar sem þú gætir stungið þig. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Accofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón einingar (120 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,2 ml, sem svarar til 0,6 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Accofil og pakkningastærðir

Accofil er tært og litlaust stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu sem merkt er með 1/40 prentuðum kvarða frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,2 ml af lausn.

Accofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 3, 5, 7 og 10 áfylltar sprautur, með eða án áföstum nálaröryggisbúnaði og sprittþurrkum.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Accofil sprautur aðeins einnota.

Stöðugleiki Accofil skerðist ekki þó það lendi í frosti fyrir slysni í allt að 48 klst. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Til þess að bæta rekjanleika kyrningavaxtarþátta (G-CSF) skal skrá heiti (Accofil) og lotunúmer þess sérlyfs sem gefið er greinilega í sjúkraskrá sjúklings.

Accofil skal ekki þynna með natríumklóríðlausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér á eftir. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér á eftir.

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún gefi endanlegan styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminni úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölliðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það

er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

Notkun áfyllu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Accofil 70 milljón einingar/0,73 ml (0,96 mg/ml) stungulyf / innrennsliðslyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Accofil
3. Hvernig nota á Accofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Accofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Accofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Accofil

Accofil er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótein sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Accofil verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Accofil örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Accofil:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Accofil

Ekki má nota Accofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Accofil.

Láttu lækinn vita áður en meðferð hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, en Accofil kann að valda sigðkornakreppu.
- beinþynningu.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur með Accofil ef þú:

- færð verk ofarlega vinstra megin í maga (kvið), verk vinstra megin neðan við brjóstkaða eða yst í vinstri öxl (þetta kunna að vera einkenni um miltisstækkun eða hugsanlega miltisrof).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða mari (þetta kunna að vera einkenni um fækkun blóðflagna, hugsanlega ásamt því að það dregur úr blóðstorknun).
- færð skyndileg merki um ofnæmi á borð við útbrot, kláða eða ofsakláða á húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, mäs eða öndunarerfiðleika, þar sem slíkt gæti verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- verður var/vör við þrota í andliti eða ökkum, blóð í þvagi eða brúnleitt þvag eða ef þú hefur sjaldnar þvaglát en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Minnkuð svörun gangvart filgrastimi

Ef vart verður við minnkaða svörun eða ekki tekst að viðhalda svörun með filgrastim meðferð mun lækinn rannsaka ástæðurnar að baki því, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náð eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega langvinna daufkyrningafæð er hugsanlegt að þú eigir á hættu að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni (MDS)). Þú skalt ræða við lækinn um hættuna á því að fá krabbamein í blóði og hvaða próf þurfi að framkvæma. Ef þú færð eða líkur eru á að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Accofil nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Ef þú ert stofnfrumugafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar samhliða öðrum lyfjum sem örva hvítar blóðfrumur

Accofil er hluti af flokki lyfja sem örva framleiðslu hvíttra blóðfrumna. Heilbrigðisstarfsmaður ætti alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Notkun annarra lyfja samhliða Accofil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Accofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Accofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti;
- telur að þú gætir verið þunguð eða
- ráðgerir að verða þunguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Accofil stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstagjöf ef þú notar Accofil, nema læknirinn gefi þér önnur fyrirmæli..

Akstur og notkun véla

Accofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða aðeins og sjá til hvernig þér líður eftir notkun Accofil áður en þú ekur eða notar vélar.

Accofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Accofil inniheldur sorbitól

Þetta lyf inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Ofnæmi fyrir náttúrulegu gúmmí (latex). Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Accofil

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Accofil gefið og hversu mikið á ég að nota?

Accofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Læknirinn mun segja þér hve mikið af Accofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Accofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að nota Accofil?

Þú þarft að nota Accofil þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að nota Accofil.

Notkun handa börnum

Accofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð

eru sömu og fyrir fullorðna.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Accofil. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarfræðing um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Accofil?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Accofil;
- sprittþurrku eða sambærilegt;

Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Accofil?

Gakktu úr skugga um að lokið sé áfram á sprautunni þar til þú ert tilbúin/n til að sprauta.

- Taktu áfylltu Accofil sprautuna úr kælinum.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram eða ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 15 daga, eða er útrunnin á annan hátt.
- Athugaðu útlit Accofil. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það eru agnir í því máttu ekki nota það.
- Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. Ekki hita Accofil á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
- Finndu þægilegan, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Accofil sprautuna og sprittþurrku).

Hvernig undirbý ég Accofil sprautuna?

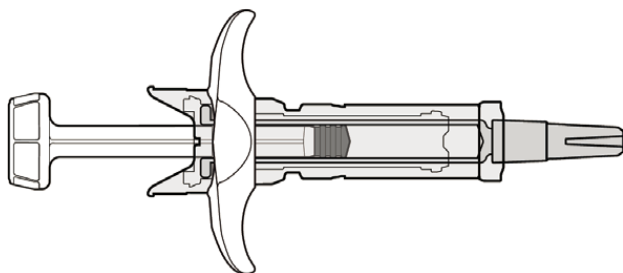
Áður en þú sprautar þig með Accofil verðurðu að gera eftirfarandi:

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skref 1: Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi

Gakktu úr skugga um að búnaðurinn sé í lagi/ekki skemmdur. Ekki nota lyfið ef vart verður við skemmdir (bilun í sprautu eða nálaröryggisbúnaði), ef hlutar hafa týnst eða ef nálaröryggisbúnaðurinn er í öryggisstöðu fyrir notkun eins og sést á mynd 9 þar sem það gefur til kynna að búnaðurinn hafi þegar verið notaður. Að öllu jöfnu á ekki að nota búnaðinn ef hann lítur ekki út eins og á mynd 1. Ef svo er skal fleygja lyfinu í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).

Mynd 1



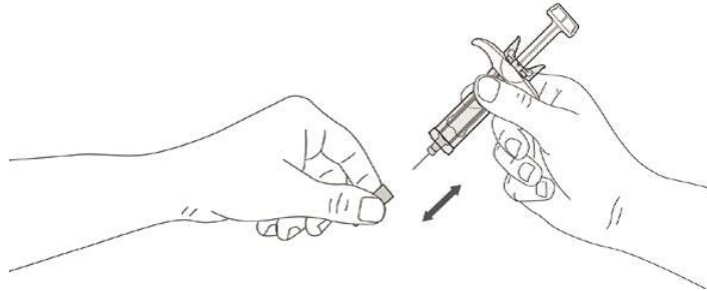
Skref 2: Fjarlægðu lokið af nálinni

1. Fjarlægðu hlífðarlokið eins og sést á mynd 2. Haltu meginhluta nálaröryggisbúnaðarins í annarri

hendinni og vísaðu nálaroddinum frá þér, án þess að snerta bullupinnann. Togaðu lokið beint af nálinni með hinni hendinni. Eftir að lokið er fjarlægt af nálinni skal henda því í ílát fyrir efni sem valda líffræðilegri hættu (nálabox).

2. Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
3. Hugsanlega er meiri vökvi í sprautunni en á þarf að halda. Notaðu kvarðann á sprautuhólknum eins og lýst er hér á eftir til þess að stilla á réttan skammt af Accofil samkvæmt ávísun læknis. Þrýstu út umfram magni vökva með því að þrýsta bullunni að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar ávísuðum skammti.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Accofil er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

Mynd 2

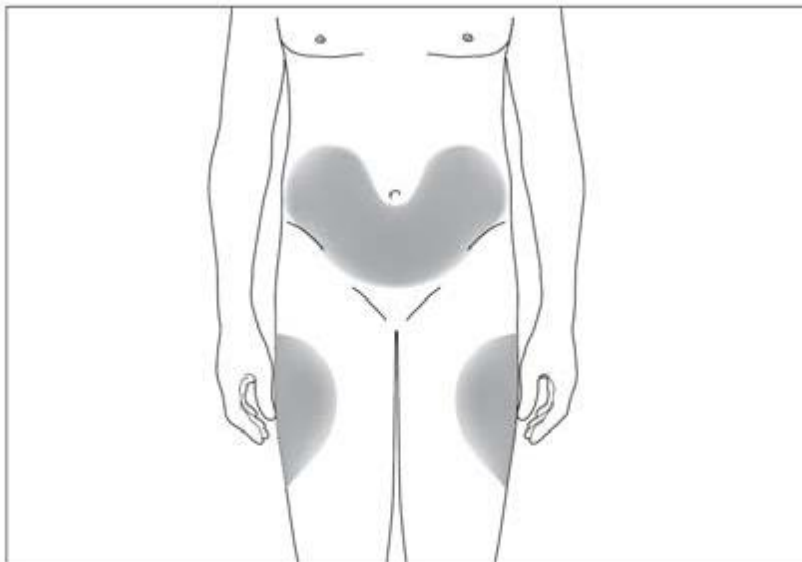


Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

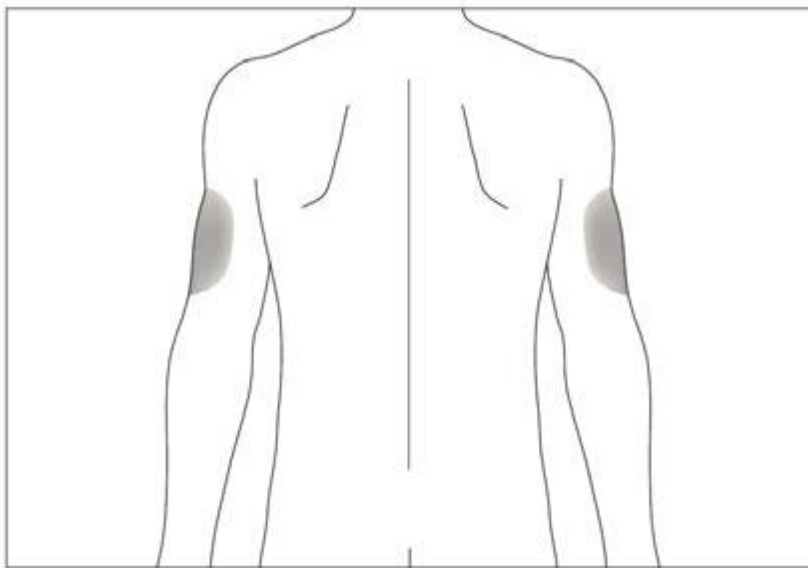
- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).

Mynd 3



Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í upphandleggi þína (sjá mynd 4).

Mynd 4



Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

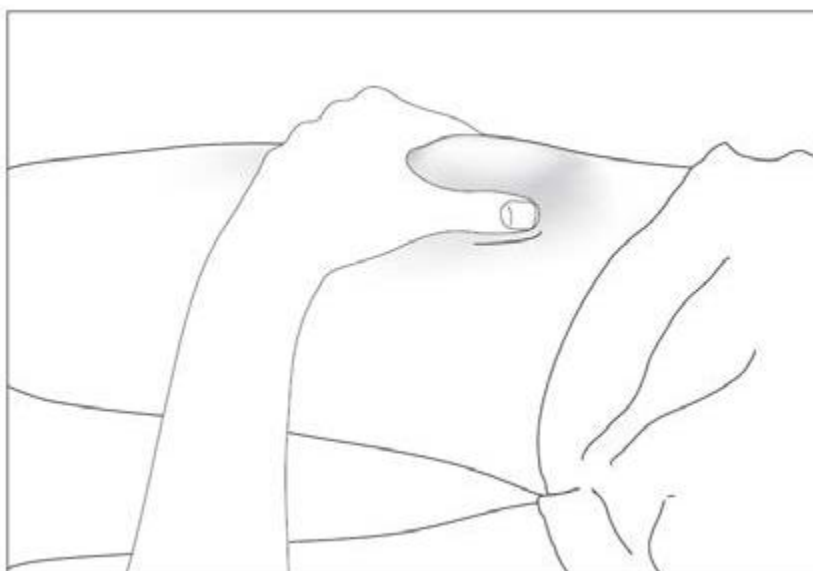
Skref 3: Nálinni stungið í húð

- Klíptu laust í húðina á stungustaðnum með annarri hendi;
- Notaðu hina höndina til að stinga nálinni í stungustaðinn án þess að snerta endann á bullupinnanum (með 45-90 gráðu horni) (sjá myndir 6 og 7)

Hvernig á ég að sprauta mig?

Sóttthreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).

Mynd 5

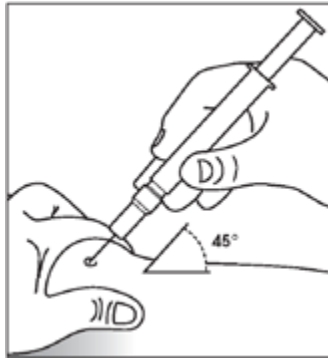


Áfyllt nál án nálaröryggisbúnaðar

- Stingdu nálinni alla leið inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingur eða læknir hefur sýnt þér (sjá mynd 6).
- Togaðu varlega í bulluna til þess að ganga úr skugga um að ekki hafi verið stungið í æð. Ef vart

- verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni aftur inn á öðrum stað.
- Haltu áfram að klípa húðina. Þrýstu hægt og jafnþétt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta lengra. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!
 - Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram.
 - Eftir að vökvanum er sprautað skal fjarlægja nálina meðan þrýstingnum á bulluna er viðhaldið og sleppa svo húðinni.
 - Settu sprautuna í förgunarlát. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

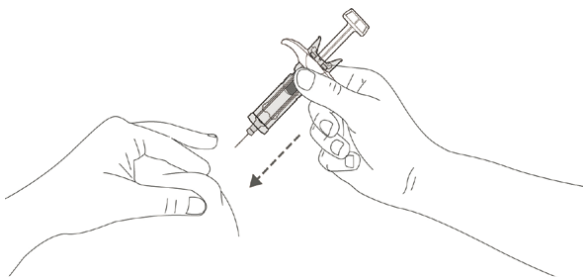
Mynd 6



Áfyllt nál með nálaröryggisbúnaði

- Stingdu nálinni alveg inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða lækurinn hefur sýnt þér.
- Dragðu bulluna aðeins til baka til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu fjarlægja nálina og stinga henni inn á öðrum stað.
- Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur tekið fram samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

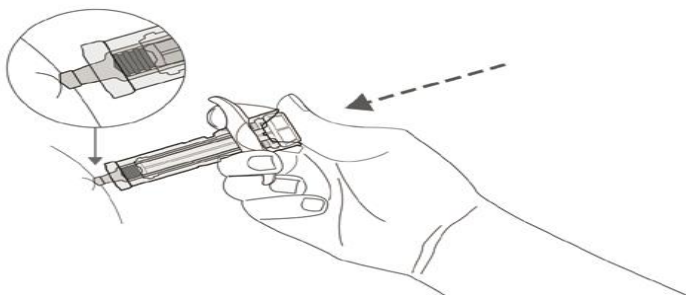
Mynd 7



Skref 4: Inndæling

Settu þumalinn á enda bullupinnans. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna (sjá mynd 8). Halda skal takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið.

Mynd 8

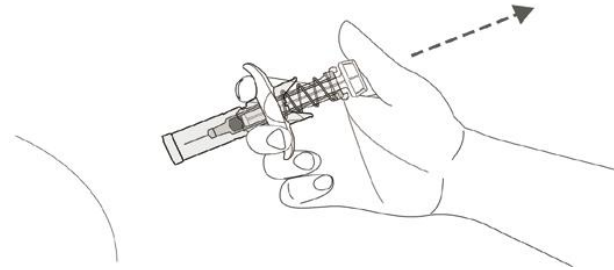


Skref 5: Vörn gegn nálarstungu

Öryggisbúnaðurinn virkjust þegar bullupinnanum hefur verið þrýst alla leið:

- Halda skal sprautunni kyrrri og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans.
- Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn (sjá mynd 9).

Mynd 9



Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hrædd/-ur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð eða ráðleggingar.

Notuðum sprautum fargað

Nálaröryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir stunguáverka af völdum nálar eftir notkun, svo ekki er þörf á neinum varúðarráðstöfunum varðandi förgun. Farga skal sprautunni samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækinn hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Accofil

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur:

- ef þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrnhnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækinn umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkulum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar
- ef þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl þar sem það getur bent til vandamáls í milta (miltisstækkun eða miltisrof).

- ef þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauðkyrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).
- ef þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum: Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast háræðalekaheilkenni sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar meðhöndlunar læknis.

- Ef þú ert með sambland af einhverjum af eftirtöldum einkennum:
- hita, eða skjálfta, eða mikilli kuldatilfinningu, hröðum hjartslætti, ringlun eða vistarfirringu, mæði, miklum verkjum eða óþægindum og þvalri eða sveittri húð.

Þetta gætu verið einkenni um ástand sem kallast „sýklasótt“ (einnig kallað „blóðeitrun“), sem er alvarleg sýking sem veldur almennri bólgusvörun í líkamanum sem getur verið lífshættuleg og krefst tafalausrar læknishjálpar.

Algeng aukaverkun við notkun Accofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum og iljum og sáramyndun og eymsli í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum eða liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur komið fram fjölgun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafjölgun) og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu til blóðstorknunar, en læknirinn mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst
- Ógleði
- Óvenjulegt hárlos eða þynning hárs (skalli)
- Þreyta
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegjar sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar
- Lítil fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Hiti (sótthiti)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarvegs
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkuð tilfinning, einkum í húð (minnkað skynnæmi)
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum (óeðlileg skynjun)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Að hósta upp blóði (blóðhósti)
- Verkir í munni og koki

- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrarstækkun
- Útbrot
- Roði í húðinni (hörundsroði)
- Vöðvakrampar
- Verkir við þvaglát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Þroti í höndum og fótum (þjúgur í útlimum)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há þvagsýrugildi í blóði sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyra) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu á litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, sem veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millilífjalungnasjúkdómur)
- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing í lungum (lungnablæðing)
- Skortur á frásogi súrefnis í lungum (súrefnisskortur)
- Óslétt húðútbrot (dröfnuörðuútbrot)
- Sjúkdómur sem veldur beinþynningu þannig að þau verða veikbyggðari, stökkari og brothættari
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.
- Miklir verkir í beinum, fyrir brjósti, í þörmum eða liðum (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun í líkamanum sem kann að valda þrota (raskanir á vökvarúmmáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphleypt og sársaukafull sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi
- Minnkuð beinþéttni
- Blóðfrumumyndun utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Accofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C), má ekki frjósa.

Sprautuna má fjærlægja úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt skipti fyrir uppgefna fyrningardagsetningu, í allt að 15 daga. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kælinn heldur skal því fargað.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki nota Accofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki setja nálarhlífina aftur á notaða nál þar sem þú gætir stungið þig. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Accofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver áfyllt sprauta inniheldur 70 milljón einingar (700 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,73 ml, sem svarar til 0,96 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Accofil og pakkningastærðir

Accofil er tært og litlaust stungulyf/innrennislislyf, lausn í áfylltri sprautu sem merkt er með 1/40 prentuðum kvarða frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,73 ml af lausn.

Accofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 3, 5, 7 og 10 áfylltar sprautur, með eða án áföstum nálaröryggisbúnaði og sprittþurrkum.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Accofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Accofil sprautur aðeins einnota.

Stöðugleiki Accofil skerðist ekki þó það lendi í frosti fyrir slysi í allt að 48 klst. Ef Accofil hefur verið í frosti í meira en 48 klst. eða frýs oftar en einu sinni skal EKKI nota það.

Til þess að bæta rekjanleika kynningavaxtarþátta (G-CSF) skal skrá heiti (Accofil) og lotunúmer þess sérlyfs sem gefið er greinilega í sjúkraskrá sjúklings.

Accofil skal ekki þynna með natríumklóríðlausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér á eftir. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér á eftir.

Ef á þarf að halda má þynna Accofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún gefi endanlegan styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminu úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlausn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Accofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjölíðu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 30 klst. við 25°C ± 2°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 30 klst. við 25°C ± 2°C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

Notkun áfyllu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýsta skal rólega á bullupinnann og **þrýsta þétt** á hann í lok inndælingarinnar til að tryggja að búið sé að tæma sprautuna. Halda skal

takinu á húðinni þar til inndælingu er lokið. Halda skal sprautunni kyrr og lyfta þumlinum rólega af enda bullupinnans. Bullupinninn mun færast upp á við með þumlinum og gormurinn dregur nálina af stungustaðnum og inn í nálaröryggisbúnaðinn.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Notið ekki áfyllta sprautu ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.