

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner enheter (ME)/ 300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Accofil skal bare gis under oppfølging på en onkologiavdeling som har erfaring med behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres under

oppfølging på en onkologi-/hematologiavdeling med adekvat erfaring på dette området, og hvor overvåkingen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Dosering

Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Første Accofildose bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrog/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

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

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

Pasienter som behandles med myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

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

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

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

ANC = absolutt nøytrofiltall

Til mobilisering av PBPC hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablative behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

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

Doseringen av filgrastim skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har nådd normalt nivå. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra < 0,5 x 10⁹/l til > 5,0 x 10⁹/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

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

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese skal starte på dag 5, og fortsette til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺ -celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

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

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni

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

Dosejusteringer

Filgrastim skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøytrofiltallet er nådd og kan vedlikeholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, skal minste effektive dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofiltall. Etter 1 til 2 ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1-2 uker for å opprettholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på ≤ 24 mikrog/kg/dag. Langvarig sikkerhet for administrering av filgrastim over 24 mikrog/kg/dag har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

Hos pasienter med hiv-infeksjon

For reversering av nøytropeni:

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

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

For å opprettholde normale nøytrofiltall

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk bruk i settinger med SCN og kreft

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

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

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

Administrasjonsmåte

Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi

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

Hos pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Filgrastim kan gis som intravenøs infusjon over 30 minutter eller 24 timer eller som subkutan kontinuerlig infusjon over 24 timer. Filgrastim skal fortynnes i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Til mobilisering av PBPC hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene

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

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Til mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av alloge PBSC-transplantasjon

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital, idiopatisk eller sykklisk nøytropeni, filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med hiv-infeksjon

Reversering av nøytropeni og vedlikehold av normale nøytrofilitall: filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler må legemidlets navn og batchnummer tydelig registreres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

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

Pulmonale bivirkninger

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

Glomerulonefritt

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

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende ved forsinket behandling, er blitt rapportert etter administrasjon av granulocyttkolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En diagnose av miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen eller rundt skulderbladet. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

Malign cellevekst

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

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi

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

Akutt myeloid leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter med alvorlig kronisk

nøytropeni som utvikler trombocytopeni (antall blodplater $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

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

Immunogenisitet

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

Aortitt

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

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

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

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal bruke varsomhet når de forskriver filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom.

Osteoporose

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

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablerte doseringsregimer.

Risikoer som er assosiert med økte doser av kjemoterapi

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

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

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

Bruken av filgrastim-mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av

trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos brystkreft- og lungekreftpasienter

I en observasjonsstudiesetting etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) vært forbundet med bruk av pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-legemiddel, sammen med kjemoterapi og/eller radioterapi hos brystkreft- og lungekreftpasienter. En lignende forbindelse mellom filgrastim og MDS/AML har ikke vært observert. Pasienter med brystkreft og pasienter med lungekreft bør likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

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

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av PBPCer til å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

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

Analyse av progenitorcelleutbyttet

Under analysen av antallet progenitorceller som høstes hos pasienter som behandles med filgrastim, må det vies spesiell oppmerksomhet til kvantifiseringsmetoden. Resultatene fra flow-cytometrisk

analyse av CD34⁺-celleantall varierer, avhengig av hvilken presis metodikk som brukes, og anbefalinger vedrørende antall som er basert på studier i andre laboratorier, må fortolkes med varsomhet.

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

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

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratoriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet mot hematologiske verdier og infeksjons sykdom.

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

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn én leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplater $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Donorer som får G-CSFer for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

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

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

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

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormiteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

Hematuri var vanlig, og proteinuri oppsto hos et lite antall pasienter. Det skal utføres regelmessige urinalyser for å overvåke disse hendelsene.

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med hiv-infeksjon

Antall blodceller

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

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

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

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

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

Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Accofil inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen må det tas en beslutning på om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

b. Bivirkningstabell

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

MedDRA- organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre luftveis- infeksjon Urinveis- infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo- cytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruatur ^a Sigdcelleanemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsom- het Overfølsom- het mot legemiddel ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^e Økning i laktatdehydrog- enase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Reduksjon i blodglukose Pseudogikt ^a (kondro- kalsinose- pyrofosfat)

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
				Forstyrrelser i væskevolum
Psykatiske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillær- lekkasje- syndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Haemoptysis Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistakse	Akutt lungevikt- syndrom ^a Lungevikt ^a Lungeødem ^a Interstitiell lungevikt ^a Lunge- infiltrasjon ^a Pulmonal blødning Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Forstoppelse ^e Orale smerter		
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i alkalisk fosfatase i blod Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyl- transferase Økning i aspartatamino- transferase	
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makupapulært utslett	Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) Kutan vaskulitt ^a

MedDRA- organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskels- pasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Eksaserbasjon av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urinabnormitet Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Asteni ^a Smerter ^a Malaise ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjons- stedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjons- reaksjon ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt c)

^cOmfatter bensmerter, ryggsmert, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dTilfeller ble observert etter markedsføring hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^eBivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

GvHD

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

Kapillærlekkasjesyndrom

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

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med filagrastim.

Pulmonale bivirkninger

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

Splenomegali og miltruptur

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

Overfølsomhet

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

Kutan vaskulitt

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

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat) har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av de normale donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

d. Pediatrik populasjon

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

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

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

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

Pediatriske pasienter med SCN

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituerende og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplatetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituerende, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituerende av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte forsøk, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

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

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

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

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Accofil skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 48 timer eller blitt frosset mer enn én

gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

Hold sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn, bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter i type I-glass som er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 graderingsmerker fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014
Dato for siste fornyelse: 12. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner enheter (ME)/ 480 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Konsentrat for infusjon, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Sikkerhet og effekt av Accofil er lik hos voksne og barn som mottar cytotoksisk kjemoterapi.

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Accofil skal bare gis under oppfølging på en onkologiavdeling som har erfaring med behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres under

oppfølging på en onkologi-/hematologiavdeling med adekvat erfaring på dette området, og hvor overvåkingen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Dosering

Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Første Accofildose bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrog/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

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

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

Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

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

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

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

ANC = absolutt nøytrofiltall

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

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

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har nådd normalt nivå. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra < 0,5 x 10⁹/l til > 5,0 x 10⁹/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

For PBPC-mobilisering hos normale donorer før alloge PBPC-transplantasjon

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese skal starte på dag 5, og fortsette til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺ -celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

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

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni

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

Dosejusteringer

Filgrastim skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøytrofiltallet er nådd og kan vedlikeholdes på, mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, skal minste effektive dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofiltall. Etter 1 til 2 ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1-2 uker for å opprettholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøking kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på ≤ 24 mikrog/kg/dag. Langvarig sikkerhet for administrering av filgrastim over 24 mikrog/kg/dag har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

Hos pasienter med hiv-infeksjon

For reversering av nøytropeni

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

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

For å opprettholde normale nøytrofiltall

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk bruk i settinger med SCN og kreft

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

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

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

Administrasjonsmåte

Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi

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

Hos pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Filgrastim kan gis som intravenøs infusjon over 30 minutter eller 24 timer, eller gis som subkutan infusjon over 24 timer. Filgrastim bør være fortynnet i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Til mobilisering av PBPCer hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene

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

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Til mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av allogen PBSC-transplantasjon

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital, idiopatisk eller sykklisk nøytropeni: filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med hiv-infeksjon

Reversering av nøytropeni og vedlikehold av normale nøytrofilitall: filgrastim bør gis som subkutan injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler må legemidlets navn og batchnummer tydelig registreres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

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

Pulmonale bivirkninger

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

Glomerulonefritt

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

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende ved forsinket behandling, er blitt rapportert etter administrasjon av granulocyttkolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En diagnose av miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen eller rundt skulderbladet. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

Malign cellevekst

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

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi

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

Akutt myeloid leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å

avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytroponi som utvikler trombocytopeni (antall blodplater $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

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

Immunogenisitet

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

Aortitt

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

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

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

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal bruke varsomhet når de forskriver filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom.

Osteoporose

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

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablerte doseringsregimer.

Risikoer som er assosiert med økte doser av kjemoterapi

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

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

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

Bruken av filgrastim-mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av

trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos brystkreft- og lungekreftpasienter

I en observasjonsstudiesetting etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) vært forbundet med bruk av pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-legemiddel, sammen med kjemoterapi og/eller radioterapi hos brystkreft- og lungekreftpasienter. En lignende forbindelse mellom filgrastim og MDS/AML har ikke vært observert. Pasienter med brystkreft og pasienter med lungekreft bør likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

Karsykdommer, inkludert venookklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum er rapportert en sjelden gang hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon. Det er rapportert Graft versus Host-reaksjon (GvHD) og dødsfall hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

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

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av PBPCer til å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

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

Analyse av progenitorcelleutbyttet

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

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

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratoriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet mot hematologiske verdier og infeksjons sykdom.

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

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn én leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Donorer som får G-CSFer for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

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

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

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

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en

undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormiteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

Hematuri var vanlig, og proteinuri oppsto hos et lite antall pasienter. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke disse hendelsene.

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med hiv-infeksjon

Antall blodceller

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

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

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

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

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

Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Accofil inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen må det tas en beslutning på om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

b. Bivirkningstabell

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

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1\ 000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre luftveis- infeksjon Urinveis- infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo- cytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruptur ^a Sigdcelleanemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsom- het Overfølsom- het mot legemiddel ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^e Økning i laktat- dehydrogenase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Reduksjon i blodglukose Pseudogikt ^a (kondro- kalsinose- pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum
Psykatiske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi		

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1 000)
		Parestesi		
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillærlekkasj esyndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Haemoptysis Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistakse	Akutt lungevikt- syndrom ^a Lungevikt ^a Lungeødem ^a Interstitiell lungetykdom ^a Lunge- infiltrasjon ^a Pulmonal blødning Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Forstoppelse ^e Orale smerter		
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i alkalisk fosfatase i blod Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyl- transferase Økning i aspartatamino- transferase	
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makupalulært utslett	Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) Kutan vaskulitt ^a
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskel- spasmer	Osteoporos	Redusert bentetthet Eksaserbasjon av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urinabnormitet

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
				Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Asteni ^a Smerter ^a Malaise ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjons- stedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjons- reaksjon ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt c)

^cOmfatter bensmerter, ryggsmert, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dTilfeller ble observert etter markedsføring hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^e Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

GvHD

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

Kapillærlekkasjesyndrom

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

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pulmonale bivirkninger

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

Splenomegali og miltruptyr

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

Overfølsomhet

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

Kutan vaskulitt

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

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat) har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av de normale donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

d. Pediatrisk populasjon

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

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

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

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

Pediatriske pasienter med SCN

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodpladetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte forsøk, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)

Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
--	------------------------	------	----------------------	----------------------	----------------------

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

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

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

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, sykklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt antall nøytrofiler i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og beslektede hendelser.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

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

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutan.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Accofil skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 48 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

Hold sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 30 timer ved 25 °C $\pm$ 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke

brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter i type I-glass som er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 graderingsmerker fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014
Dato for siste fornyelse: 12. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 12 ME/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 12 millioner enheter (ME)/ 120 mikrogram filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Konsentrat til infusjon, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Accofil skal bare gis under oppfølging på en onkologiavdeling som har erfaring med behandling med granulocytiskolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres under

oppfølging på en onkologi-/hematologiavdeling med adekvat erfaring på dette området, og hvor overvåkningen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Den ferdigfylte sprøyten med Accofil 12 ME/0,2 ml er spesielt utviklet for å gjøre det mulig å administrere doser som er tilsvarende eller mindre enn 12 ME for pediatriske pasienter. Det er graderingsmerker på sprøyten (store graderingsmerker ved 0,1 ml og små graderingsmerker ved 0,025 og opptil 1,0 ml) som er nødvendige for å kunne måle nøyaktige doser av Accofil som er mindre eller lik 12 ME eller mindre, for å kunne oppfylle de individuelle doseringskravene til pediatriske pasienter.

Dosering

Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Første Accofildose bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrog/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

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

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

Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

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

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

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

ANC = absolutt nøytrofiltall

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

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

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har nådd normalt nivå. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden

dersom ANC øker fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

For PBPC-mobilisering hos normale donorer før alloge PBPC-transplantasjon

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese skal starte på dag 5, og fortsette til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺ -celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

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

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni

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

Dosejusteringer

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

Hos pasienter med hiv-infeksjon

For reversering av nøytropeni

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

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

For å opprettholde normale nøytrofiltall

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk bruk i settinger med SCN og kreft

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

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

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

Administrasjonsmåte

Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi

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

Hos pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Filgrastim kan gis som intravenøs infusjon over 30 minutter eller 24 timer, eller som subkutan infusjon kontinuerlig over 24 timer. Filgrastim bør være fortynnet i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Til mobilisering av PBPCer hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene

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

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Til mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av alloge PBSC-transplantasjon

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

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

Hos pasienter med hiv-infeksjon

Reversering av nøytropeni og opprettholdelse normale nøytrofilitall: filgrastim bør gis som subkutan injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler må legemidlets navn og batchnummer tydelig registreres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

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

Pulmonale bivirkninger

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

Glomerulonefritt

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

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende ved forsinket behandling, er blitt rapportert etter administrasjon av granulocyttkolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruftur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruftur har vært rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruftur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En diagnose av miltruftur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen eller rundt skulderbladet. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøydropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

Malign cellevekst

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

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi

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

Akutt myeloid leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (antall blodplater < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

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

Immunogenisitet

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

Aortitt

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

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

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

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal bruke varsomhet når de forskriver filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom.

Osteoporose

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

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoksisk kjemoterapi utover etablerte doseringsregimer.

Risikoer som er assosiert med økte doser av kjemoterapi

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

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocyter

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

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

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos brystkreft- og lungekreftpasienter

I en observasjonsstudiesetting etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) vært forbundet med bruk av pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-legemiddel, sammen med kjemoterapi og/eller radioterapi hos brystkreft- og lungekreftpasienter. En lignende forbindelse mellom filgrastim og MDS/AML har ikke vært observert. Pasienter med brystkreft og pasienter med lungekreft bør likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

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

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av PBPCer til å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske midler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske progenitorcellepoolen og kan ha en negativ effekt på progenitorcellemobiliseringen. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere progenitorcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på progenitorcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for progenitorcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å

planlegge prosedyren for mobilisering av stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet progenitorceller som mobiliseres hos slike pasienter før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever progenitorcellestøtte.

Analyse av progenitorcelleutbyttet

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

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

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet mot hematologiske verdier og infeksøs sykdom.

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

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn én leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Donorer som får G-CSF'er for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

Andre blodcelleendringer oppstår, herunder anemi og forbigående økninger i myeloide progenitorer,

som krever nøye overvåkning av celleantallet.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

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

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormiteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

Hematuri var vanlig, og proteinuri oppsto hos et lite antall pasienter. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke disse hendelsene.

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med hiv-infeksjon

Antall blodceller

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

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

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

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

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

Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Accofil inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen må det tas en beslutning på om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

b. Bivirkningstabell

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

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre luftveis- infeksjon Urinveis- infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo- cytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruatur ^a Sigdcelleanemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsom- het ^a Overfølsom- het mot legemiddel ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings-		Nedsatt appetitt ^e	Hyperurikemi	Reduksjon i blodglukose

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1\ 000)
betingede sykdommer		Økning i laktat- dehydrogenase i blod	Økt urinsyre i blodet	Pseudogikt ^a (kondro- kalsinose- pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum
Psykatiske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillær- lekkasje- syndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Haemoptysis Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistakse	Akutt lunge- sviktsyndrom ^a Lungesvikt ^a Lungeødem ^a Interstitiell lungesykdom ^a Lunge- infiltrasjon ^a Pulmonal blødning Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Forstoppelse ^e Orale smerter		
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i alkalisk fosfatase i blod Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyl- transferase Økning i aspartat- aminotrans- ferase	

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makupapulært utslett	Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) Kutan vaskulitt ^a
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskel- spasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Eksaserbasjon av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urinabnormitet Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Asteni ^a Smerter ^a Malaise ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjons- stedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjons- reaksjon ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt c)

^cOmfatter bensmerter, ryggsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dTilfeller ble observert etter markedsføring hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^eBivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

GvHD

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

Kapillærlekkasjesyndrom

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

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pulmonale bivirkninger

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

Splenomegali og miltruptur

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

Overfølsomhet

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

Kutan vaskulitt

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

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat) har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av de normale donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

d. *Pediatrik populasjon*

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

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

e. *Andre spesielle populasjoner*

Geriatrisk bruk

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

Pediatrike pasienter med SCN

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

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

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

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

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

Clearance av filgrastim har vist seg å følge første-trinns farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Halveringstid for serumeliminering for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med Accofil over en periode på inntil 28

dager, hos pasienter som kom seg etter autolog benmargstransplantasjon, resulterte ikke i påvisning av akkumulasjon av legemiddel og sammenlignbare halveringstider for eliminering.

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Accofil skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 48 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

Hold sprøyten i ytteremballsjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter i type I-glass som er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 graderingsmerker fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,2 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014
Dato for siste fornyelse: 12. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 70 ME/0,73 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 70 millioner enheter (ME)/700 mikrogram filgrastim i 0,73 ml (0,96 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Konsentrat til infusjon, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Accofil skal bare gis under oppfølging på en onkologiavdeling som har erfaring med behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres under

oppfølging på en onkologi-/hematologiavdeling med adekvat erfaring på dette området, og hvor overvåkingen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Den ferdigfylte sprøyten med Accofil 70 ME / 0,73 ml er spesielt designet slik at det er mulig å gi doser av filgrastim på 10 µg/kg/dag til voksne pasienter, og således redusere antallet administrasjoner som er nødvendige med ferdigfylte sprøyter på 30 ME/0,5 ml og 48 ME/0,5 ml, i følgende situasjoner:

- Mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC) ikke forbundet med kjemoterapi, for autolog PBPC-transplantasjon
- PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi
- For PBPC-mobilisering hos normale frivillige for bruk i allogen PBPC-transplantasjon
- For reduksjon i varigheten av nøytropeni hos pasienter som gjennomgår myeloablativ behandling etterfulgt av benmargtransplantasjon

Dosering

Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Første Accofildose bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrog/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

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

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

Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

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

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

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

ANC = absolutt nøytrofiltall

Til mobilisering av PBPC hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

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

andre tilfeller kan andre leukafereser være nødvendige i tillegg. Doseringen av filgrastim skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

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

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

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese skal starte på dag 5, og fortsette til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺ -celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

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

Idiopatisk eller sykklisk nøytropeni

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

Dosejusteringer

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

Hos pasienter med hiv-infeksjon

For reversering av nøytropeni

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

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

For å opprettholde normale nøytrofiltall

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk bruk i settinger med SCN og kreft

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

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

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

Administrasjonsmåte

Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi

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

Hos pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Filgrastim kan gis som intravenøs infusjon over 30 minutter eller 24 timer, eller gis som subkutan kontinuerlig infusjon over 24 timer. Filgrastim bør fortynnes i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Til mobilisering av PBPCer hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene

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

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Til mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av allogen PBSC-transplantasjon

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

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

Hos pasienter med hiv-infeksjon

Reversering av nøytropeni og vedlikehold av normale nøytrofilitall: filgrastim bør gis som subkutan injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler må legemidlets navn og batchnummer tydelig registreres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

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

Pulmonale bivirkninger

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

Glomerulonefritt

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

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende ved forsinket behandling, er blitt rapportert etter administrasjon av granulocyttkolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En diagnose av miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen eller rundt skulderbladet. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

Malign cellevekst

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

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi

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

kronisk myeloid leukemi og akutt myeloid leukemi.

Akutt myeloid leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (antall blodplater < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

Det er observert et antall hvite blodceller på 100 x 10⁹/l eller høyere hos færre enn 5 % av kreftpasientene som mottar filgrastim i doser på over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrog/kg/dag). Det er ikke rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. Men med henblikk på de mulige risikoene som er assosiert med alvorlig leukocytose, bør det utføres en telling av de hvite blodcellene med jevne mellomrom under behandling med filgrastim. Dersom leukocyttantallet overskrider 50 x 10⁹/l etter forventet nadir, skal filgrastim umiddelbart seponeres. Ved administrering til PBPC-mobilisering skal filgrastim seponeres, eller dosen skal reduseres, dersom leukocyttantallet øker til > 70 x 10⁹/l.

Immunogenisitet

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

Aortitt

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

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

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

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal bruke varsomhet når de forskriver filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom.

Osteoporose

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

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoksisk kjemoterapi utover etablerte doseringsregimer.

Risikoer som er assosiert med økte doser av kjemoterapi

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

midlene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

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

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

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos brystkreft- og lungekreftpasienter

I en observasjonsstudiesetting etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) vært forbundet med bruk av pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-legemiddel, sammen med kjemoterapi og/eller radioterapi hos brystkreft- og lungekreftpasienter. En lignende forbindelse mellom filgrastim og MDS/AML har ikke vært observert. Pasienter med brystkreft og pasienter med lungekreft bør likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

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

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av PBPCer til å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske midler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske progenitorcellepoolen og kan ha en negativ effekt på progenitorcellemobiliseringen. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere progenitorcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på progenitorcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av

melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for progenitorcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å planlegge prosedyren for mobilisering av stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet progenitorceller som mobiliseres hos slike pasienter, før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever progenitorcellestøtte.

Analyse av progenitorcelleutbyttet

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

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

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

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet mot hematologiske verdier og infeksjøs sykdom.

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

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn én leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Donorer som får G-CSFer for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

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

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

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

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

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

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

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormiteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

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

Hematuri var vanlig, og proteinuri oppsto hos et lite antall pasienter. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke disse hendelsene.

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

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med hiv-infeksjon

Antall blodceller

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

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

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

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

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

Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420) som et hjelpestoff med en konsentrasjon på 50 mg/ml. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Accofil inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen må det tas en beslutning på om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

b. Bivirkningstabell

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

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre luftveis- infeksjon Urinveis- infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo- cytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruatur ^a Sigdcelle-anemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsom- het Overfølsom- het mot legemiddel ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^e Økning i laktat- dehydrogenase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Reduksjon i blodglukose Pseudogikt ^a (kondro- kalsinose- pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum
Psykatiske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillærlekkasj esyndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Haemoptysis Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistakse	Akutt lunge- sviktsyndrom ^a Lungesvikt ^a Lungeødem ^a Interstitiell lungetykdom ^a Lunge- infiltrasjon ^a Pulmonal blødning Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Forstoppelse ^e Orale smerter		
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i alkalisk fosfatase i blod Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyl- transferase Økning i aspartat- aminotrans- ferase	

MedDRA- organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makupalulært utslett	Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) Kutan vaskulitt ^a
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskel- spasmer	Osteoporos	Redusert bentetthet Eksaserbasjon av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urinabnormitet Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Asteni ^a Smerter ^a Malaise ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjons- stedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjons- reaksjon ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt c)

^cOmfatter bensmerter, ryggsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dTilfeller ble observert etter markedsføring av filgrastim hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^e Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

GvHD

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

Kapillærlekkasjesyndrom

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

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pulmonale bivirkninger

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

Splenomegali og miltruptur

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

Overfølsomhet

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

Kutan vaskulitt

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

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat) har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av de normale donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

d. Pediatrisk populasjon

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

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

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

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

Pediatriske pasienter med SCN

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

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

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

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

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

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

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

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Accofil skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 48 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

Hold sprøyten i ytteremballsjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnete infusjonsvæsken er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter i type I-glass som er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 graderingsmerker fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,73 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført.

Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014
Dato for siste fornyelse: 12. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

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

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytteremballasjen

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/946/005 – 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/008 – 5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/007 – 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/010 – 10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/017 – 7 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytteremballasjen

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytteremballasjen

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 12 ME/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,2 ml inneholder 12 millioner enheter (ME) filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,2 ml) + 1 spritserviett
“5 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 5 spritservietter”
“3 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 3 spritservietter”
“10 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 10 spritservietter”

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/946/019 – 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/14/946/020 – 3 ferdigfylte sprøyter
EU/1/14/946/021 – 5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/14/946/022 – 10 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Accofil 12 ME/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 12 ME/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,2 ml inneholder 12 millioner enheter (ME) filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,2 ml) + 1 spritserviett
“3 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 3 spritservietter”
“5 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 5 spritservietter”
“10 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 10 spritservietter”
“7 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml) + 7 spritservietter”

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/946/023 – 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/024 – 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/025 – 5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/026 – 7 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/027 – 10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Accofil 12 ME/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Accofil 12 ME/0,2 ml Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytteremballasjen

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 70 ME/0,73 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,73 ml inneholder 70 millioner enheter (ME) filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,73 ml) + 1 spritserviett
“5 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 5 spritservietter”
“3 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 3 spritservietter”
“10 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 10 spritservietter”

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/946/028 – 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/14/946/029 – 3 ferdigfylte sprøyter
EU/1/14/946/030 – 5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/14/946/031 – 10 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Accofil 70 ME/0,73 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 70 ME/0,73 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,73 ml inneholder 70 millioner enheter (ME) filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,73 ml) + 1 spritserviett
“3 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 3 spritservietter”
“5 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 5 spritservietter”
“10 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 10 spritservietter”
“7 ferdigfylte sprøyter (0,73 ml) + 7 spritservietter”

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/946/032 – 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/033 – 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/034 – 5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/035 – 7 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse
EU/1/14/946/036 – 10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Accofil 70 ME/0,73 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Accofil 70 ME/0,73 ml Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,73 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot

Hva Accofil er

Accofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttykolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Accofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antall hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjøre kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Accofil stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Accofil kan brukes:

- til å øke antall hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antall hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antall hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert hiv-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Accofil

Bruk ikke Accofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Snakk med lege før du starter behandlingen **dersom du har:**

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

Snakk med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere).
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).
- får symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmarter og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Nedsatt respons på filgrastim

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

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

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

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

Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

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

Andre legemidler og Accofil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje skal bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Accofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner.

Accofil anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid

Hvis du blir gravid mens du behandles med Accofil, må du si fra til legen.

Med mindre legen sier noe annet, må du slutte å bruke Accofil hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Accofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. ferdigfylte sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

Accofil inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Allergi mot naturgummi (lateks). Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Accofil

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan gis Accofil og hvor mye skal jeg ta?

Accofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøs infusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Accofil du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Accofil minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Accofil?

Du må ta Accofil frem til du får et normal antall hvite blodceller. Det vil bli tatt jevnlig blodprøver for å overvåke antall hvite blodceller i kroppen din. Legen forteller deg hvor lenge du trenger å ta Accofil.

Bruk hos barn

Accofil brukes til å behandle barn som får kjemoterapi eller har et kraftig redusert antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi, er den samme som for voksne.

Informasjon for å injisere deg selv

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

Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?

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

Nødvendig utstyr

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Spritserviett eller lignende

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

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

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

Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?

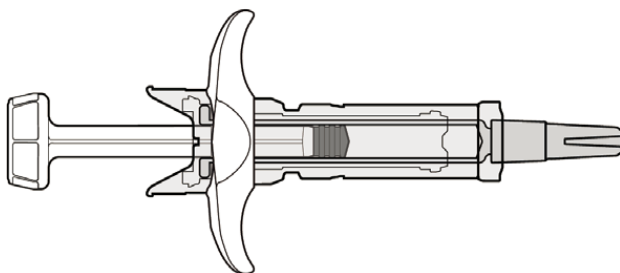
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Trinn 1: Kontroller at sprøyten er intakt/uskadet

Forsikre deg om at sprøyten er intakt/uskadet. Bruk ikke produktet hvis du oppdager skade (brudd på sprøyten eller nålebeskyttelsen) eller løse komponenter eller hvis nålebeskyttelsen er i sikkerhetsposisjon før bruk, som vist på bilde 9, ettersom dette angir at sprøyten allerede har vært brukt. Hvis produktet ikke samsvarer med bilde 1, skal det som regel ikke brukes. I så tilfelle skal produktet kastes i en kanylebøtte.

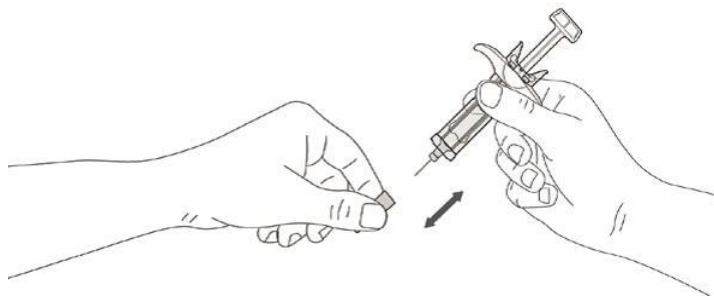
Bilde 1



Trinn 2: Fjern nålehetten

- Fjern beskyttelseshetten som vist på bilde 2. Hold sprøyten i én hånd med nåleenden vendt bort fra deg og uten å berøre stempelstangen. Trekk nåleheten rett av med den andre hånden. Etter fjerning må nåleheten kastes i en kanylebøtte.
- Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
- Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindern som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
- Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
- Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Bilde 2

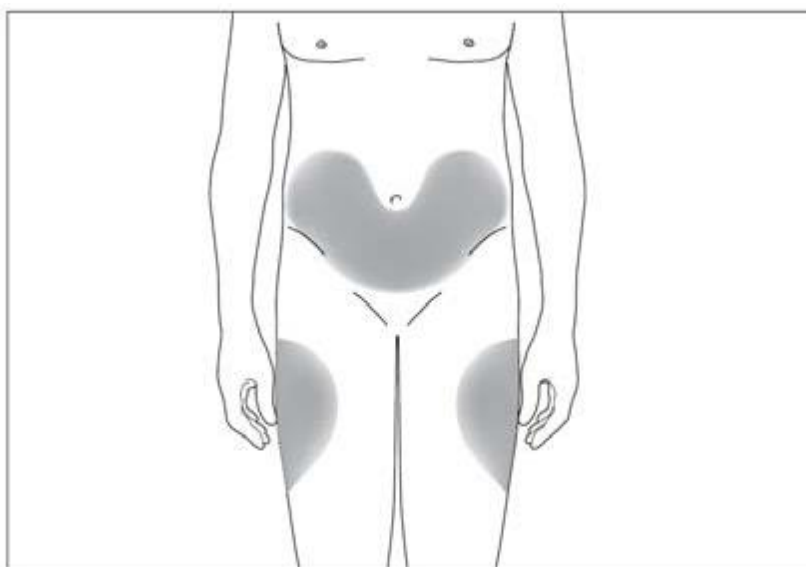


Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

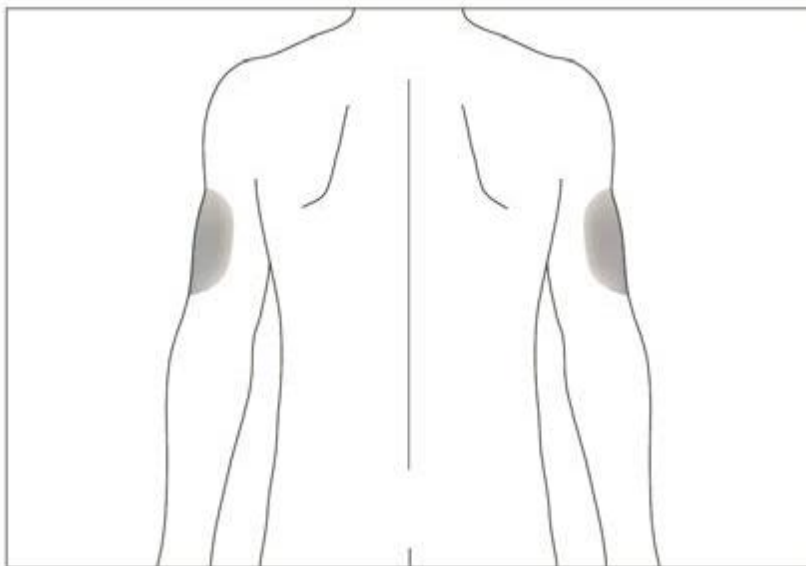
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3).

Bilde 3



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

Bilde 4



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

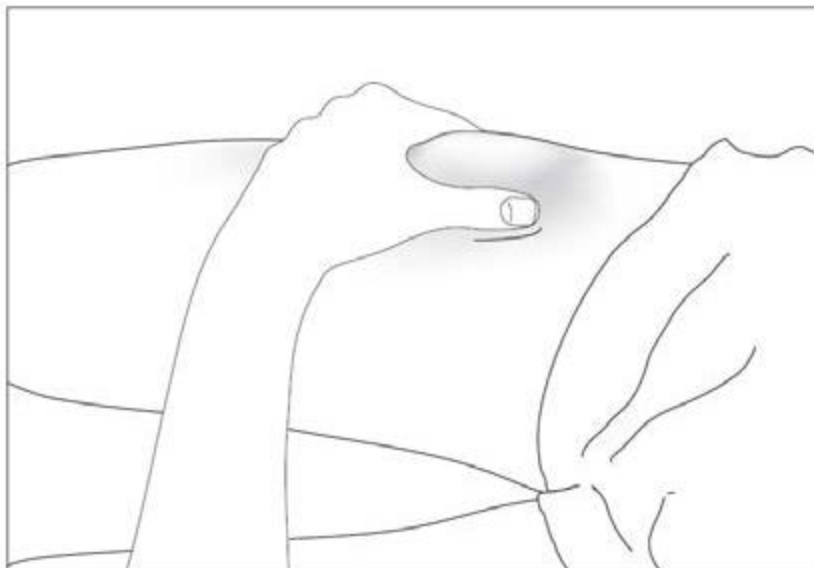
Trinn 3: Sett inn nålen

- Klem huden på injeksjonsstedet lett med én hånd;
- Med den andre hånden setter du nålen inn i injeksjonsstedet uten å berøre stempelstanghodet (med 45–90 graders vinkel). (Se bilde 6 og 7).

Hvordan setter jeg injeksjonen?

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

Bilde 5

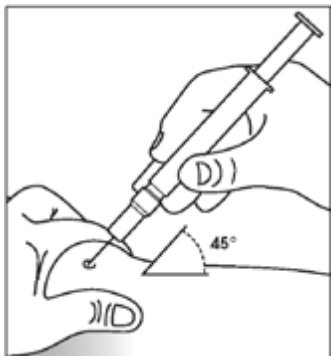


Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- a. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- b. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.
- c. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stempelet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stempelet lenger inn. Ikke slipp trykket på stempelet.

- d. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- e. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- f. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

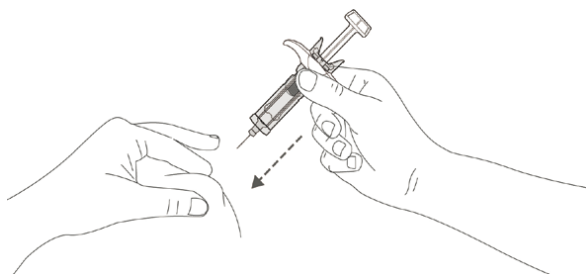
Bilde 6



Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

1. Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg.
2. Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
3. Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.

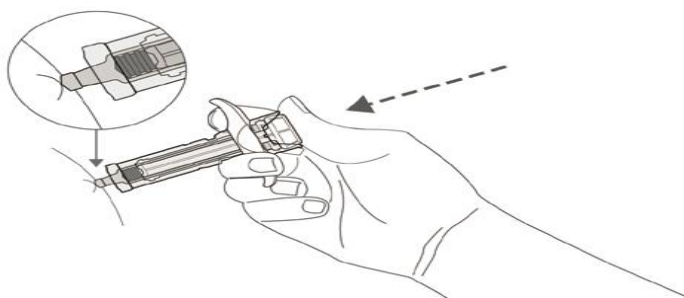
Bilde 7



Trinn 4: Injeksjon

Sett tommelen på stempelstanghodet. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt (se bilde 8). Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført.

Bilde 8

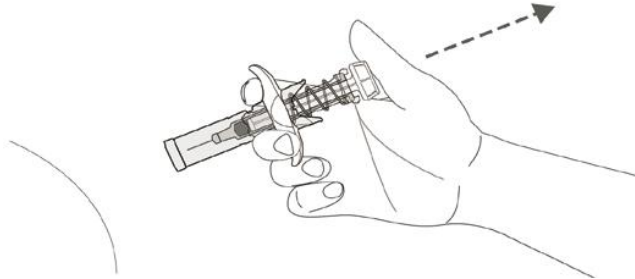


Trinn 5: Nålestikkbeskyttelse

Sikkerhetssystemet aktiveres når stempelstangen er helt nedtrykt:

- Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet.
- Stempelstangen flyttes opp med tommelen og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen (se bilde 9).

Bilde 9



Husk

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

Destruksjon av brukte sprøyter

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

Dersom du tar for mye av Accofil

Ikke ta større dose enn legen har gitt beskjed om. Dersom du tror du har injisert for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din.

Dersom du har glemt å ta Accofil

Dersom du har glemt en injeksjon eller injisert for lite, ta kontakt med legen din så snart som mulig. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for glemte doser.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling:

- dersom du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angioedem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- dersom du opplever nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Accofil. Ring lege omgående hvis du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating.

- dersom du får smerter i øverste venstre side av magen, smerter under venstre side av brystkassen eller smerter i skulderspissen, ettersom det kan være et problem med milten (forstørrelse av milten (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøyttropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger: hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.

Disse kan være symptomer på en tilstand kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

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

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

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

En økning i hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater kan oppstå hos normale stamcelledonorer, og dette reduserer evnen blodet ditt har til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

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

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt matlyst
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste

- opphosting av blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistakse)
- forstoppelse
- smerter i munnhulen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelrykninger
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økning i visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonal blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungene (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Accofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøytes etikett og eske etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Accofil

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

Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 48 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 48 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

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

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

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

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

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

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot

Hva Accofil er

Accofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttykolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Accofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antall hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjøre kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Accofil stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Accofil kan brukes:

- til å øke antall hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antall hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antall hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert hiv-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Accofil

Bruk ikke Accofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Snakk med lege før du starter behandlingen **dersom du har:**

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

Snakk med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere).
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).
- får symptomer på en betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Nedsatt respons på filgrastim

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

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

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

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

Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

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

Andre legemidler og Accofil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje skal bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Accofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner.

Accofil anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid

Hvis du blir gravid mens du behandles med Accofil, må du si fra til legen.

Med mindre legen sier noe annet, må du slutte å bruke Accofil hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Accofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. ferdigfylte sprøyte og er så godt som «natriumfritt»,

Accofil inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Allergi mot naturgummi (lateks). Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Accofil

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

Hvordan gis Accofil og hvor mye skal jeg ta?

Accofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøs infusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Accofil du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Accofil minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Accofil?

Du må ta Accofil frem til du får et normal antall hvite blodceller. Det vil bli tatt jevnlige blodprøver for å overvåke antall hvite blodceller i kroppen din. Legen forteller deg hvor lenge du trenger å ta Accofil.

Bruk hos barn

Accofil brukes til å behandle barn som får kjemoterapi eller har et kraftig redusert antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi, er den samme som for voksne.

Informasjon for å injisere deg selv

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

Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?

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

Nødvendig utstyr

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Spritserviett eller lignende

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

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

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

Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?

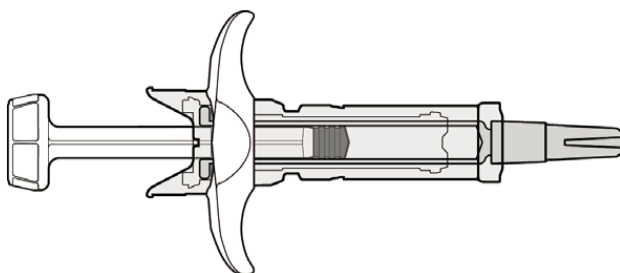
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Trinn 1: Kontroller att sprøyten er intakt/uskadet

Forsikre deg om at sprøyten er intakt/uskadet. Bruk ikke produktet hvis du oppdager skade (brudd på sprøyten eller nålebeskyttelsen) eller løse komponenter eller hvis nålebeskyttelsen er i sikkerhetsposisjon før bruk, som vist på bilde 9, ettersom dette angir at systemet allerede har vært brukt. Hvis produktet ikke samsvarer med bilde 1, skal det som regel ikke brukes. I så tilfelle skal produktet kastes i en kanylebøtte.

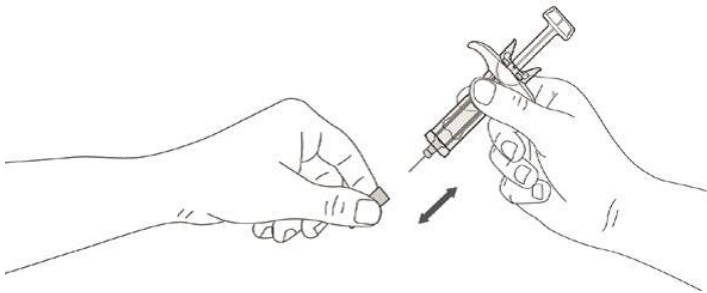
Bilde 1



Trinn 2: Fjern nålehetten

1. Fjern beskyttelseshetten som vist på bilde 2. Hold sprøyten i én hånd med nåleenden vendt bort fra deg og uten å berøre stempelstangen. Trekk nåleheten rett av med den andre hånden. Etter fjerning må nåleheten kastes i en kanylebøtte.
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
3. Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindern som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Bilde 2

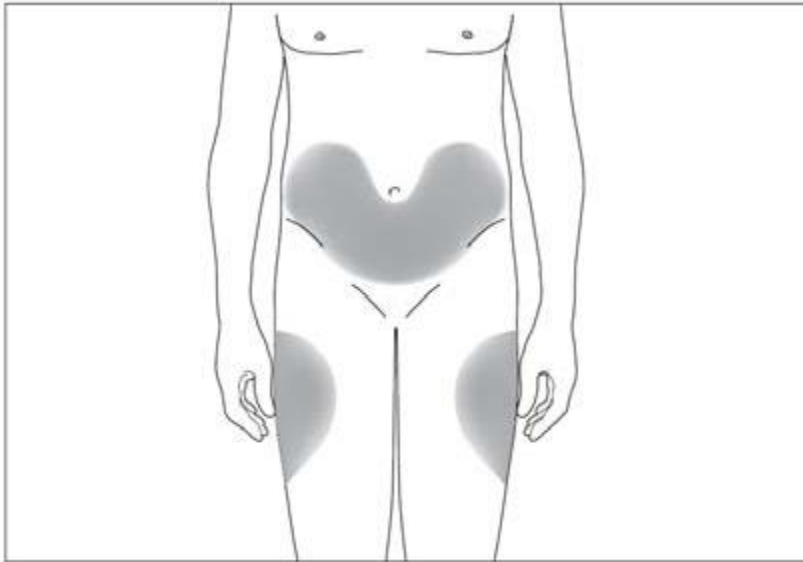


Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

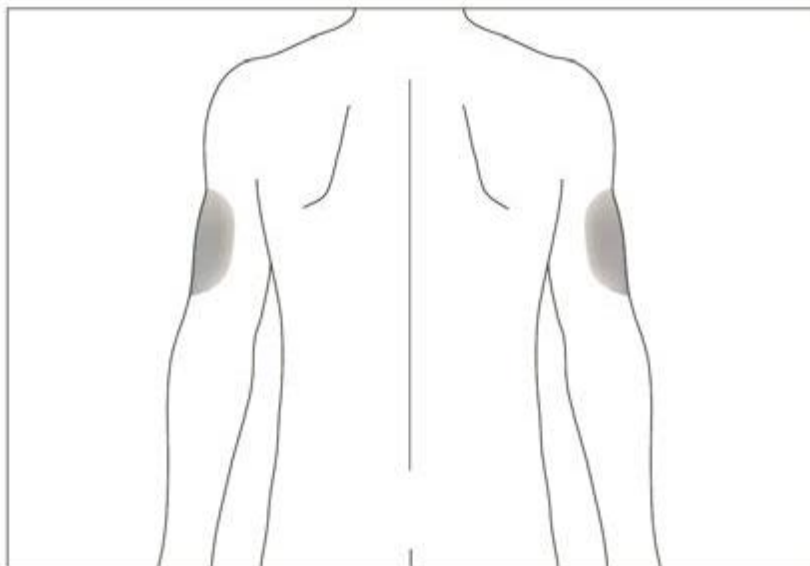
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3).

Bilde 3



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

Bilde 4



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

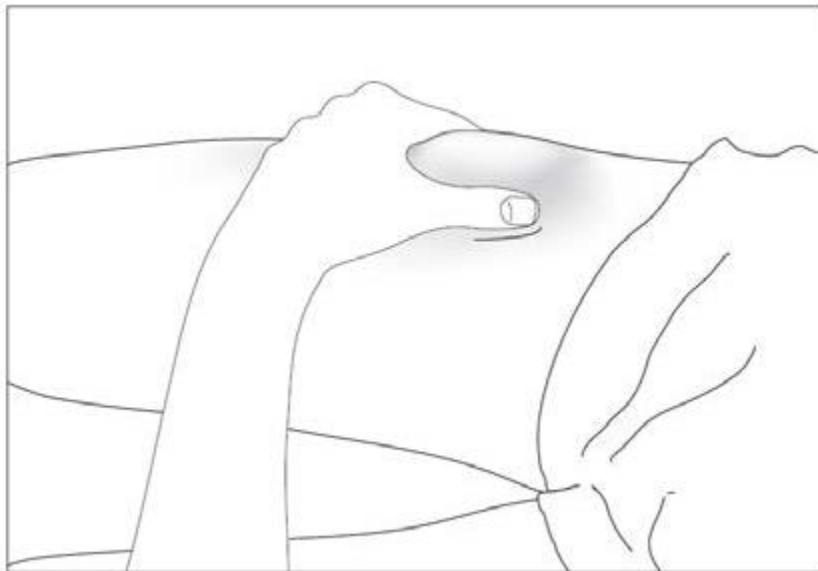
Trinn 3: Sett inn nålen

- Klem huden på injeksjonsstedet lett med én hånd;
- Med den andre hånden setter du nålen inn i injeksjonsstedet uten å berøre stempelstanghodet (med 45–90 graders vinkel). (Se bilde 6 og 7).

Hvordan setter jeg injeksjonen?

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

Bilde 5

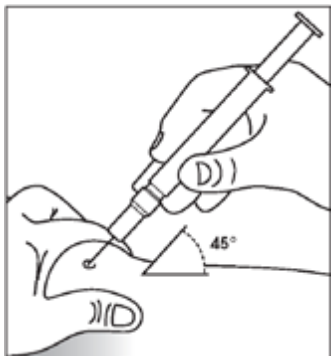


Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- a. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- b. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.
- c. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stempelet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stempelet lenger inn. Ikke slipp trykket på stempelet.

- d. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- e. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- f. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

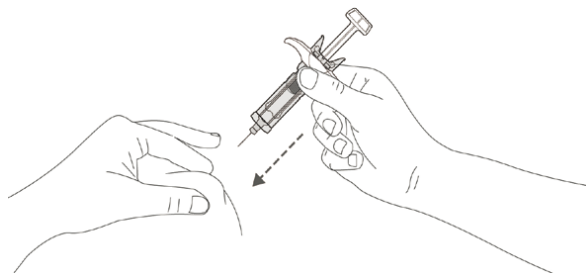
Bilde 6



Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

- Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg.
- Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
- Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.

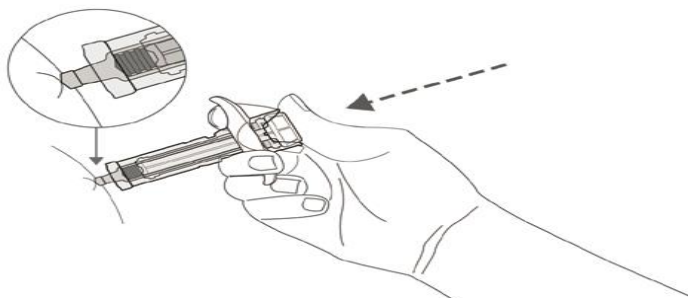
Bilde 7



Trinn 4: Injeksjon

- Sett tomme på stempelstanghodet. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt (se bilde 8). Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført.

Bilde 8

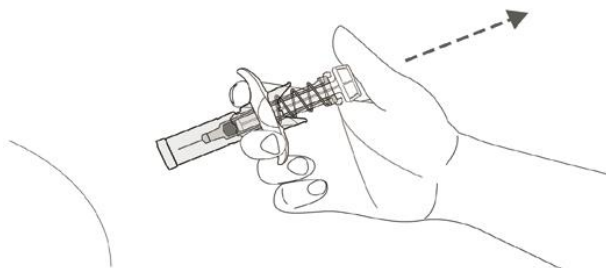


Trinn 5: Nålestikkbeskyttelse

Sikkerhetssystemet aktiveres når stempelstangen er helt nedtrykt:

- Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet.
- Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen (se bilde 9).

Bilde 9



Husk

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

Destruksjon av brukte sprøyter

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

Dersom du tar for mye av Accofil

Ikke ta større dose enn legen har gitt beskjed om. Dersom du tror du har injisert for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din.

Dersom du har glemt å ta Accofil

Dersom du har glemt en injeksjon eller injisert for lite, ta kontakt med legen din så snart som mulig. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for glemte doser.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling:

- dersom du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- dersom du opplever nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Accofil. Ring lege omgående hvis du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating.
- dersom du får smerter i øverste venstre side av magen, smerter under venstre side av brystkassen eller smerter i skulderspissen, ettersom det kan være et problem med milten (forstørrelse av milten (splenomegali) eller sprukket milt).

- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger: hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.

Disse kan være symptomer på en tilstand kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

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

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

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

En økning i hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater kan oppstå hos normale stamcelledonorer, og dette reduserer evnen blodet ditt har til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

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

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt matlyst
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)

- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistakse)
- forstoppelse
- smerter i munnhulen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelrykninger
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økning i visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyre gikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonal blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungen (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Accofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøytes etikett og eske etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Accofil

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

Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 48 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 48 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

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

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

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

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

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

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Accofil 12 ME/0,2 ml (0,6 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte filgrastim

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot

Hva Accofil er

Accofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttekolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Accofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antall hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Accofil stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Accofil kan brukes:

- til å øke antall hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antall hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antall hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert hiv-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Accofil

Bruk ikke Accofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Snakk med lege før du starter behandlingen **dersom du har**:

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

Snakk med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere).
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).
- får symptomer på en betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Nedsatt respons på filgrastim

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

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

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

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

Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

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

Andre legemidler og Accofil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje skal bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Accofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner.

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid

Hvis du blir gravid mens du behandles med filgrastim, må du si fra til legen.

Med mindre legen sier noe annet, må du slutte å bruke Accofil hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Accofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. ferdigfylte sprøyte og er så godt som «natriumfritt».

Accofil inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Allergi mot naturgummi (lateks). Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Accofil

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

Hvordan gis Accofil og hvor mye skal jeg ta?

Accofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøs infusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Accofil du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Accofil minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Accofil?

Du må ta Accofil frem til du får et normal antall hvite blodceller. Det vil bli tatt jevnlig blodprøver for å overvåke antall hvite blodceller i kroppen din. Legen forteller deg hvor lenge du trenger å ta Accofil.

Bruk hos barn

Accofil brukes til å behandle barn som får kjemoterapi eller har et kraftig redusert antall hvite blodceller (nøytrofeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi, er den samme som for voksne.

Informasjon for å injisere deg selv

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

Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?

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

Nødvendig utstyr

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Sprintserviett eller lignende

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

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

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

Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?

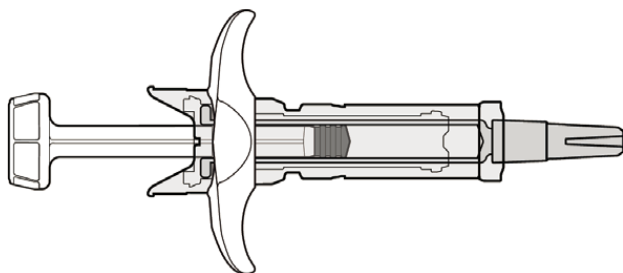
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Trinn 1: Kontroller at sprøyten er intakt/uskadet

Forsikre deg om at sprøyten er intakt/uskadet. Bruk ikke produktet hvis du oppdager skade (brudd på sprøyten eller nålebeskyttelsen) eller løse komponenter eller hvis nålebeskyttelsen er i sikkerhetsposisjon før bruk, som vist på bilde 9, ettersom dette angir at sprøyten allerede har vært brukt. Hvis produktet ikke samsvarer med bilde 1, skal det som regel ikke brukes. I så tilfelle skal produktet kastes i en kanylebøtte.

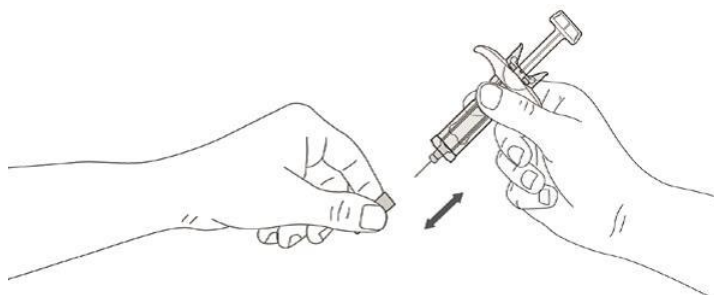
Bilde 1



Trinn 2: Fjern nålehetten

1. Fjern beskyttelseshetten som vist på bilde 2. Hold sprøyten i én hånd med nåleenden vendt bort fra deg og uten å berøre stempelstangen. Trekk nåleheten rett av med den andre hånden. Etter fjerning må nåleheten kastes i en kanylebøtte.
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
3. Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindren som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Bilde 2

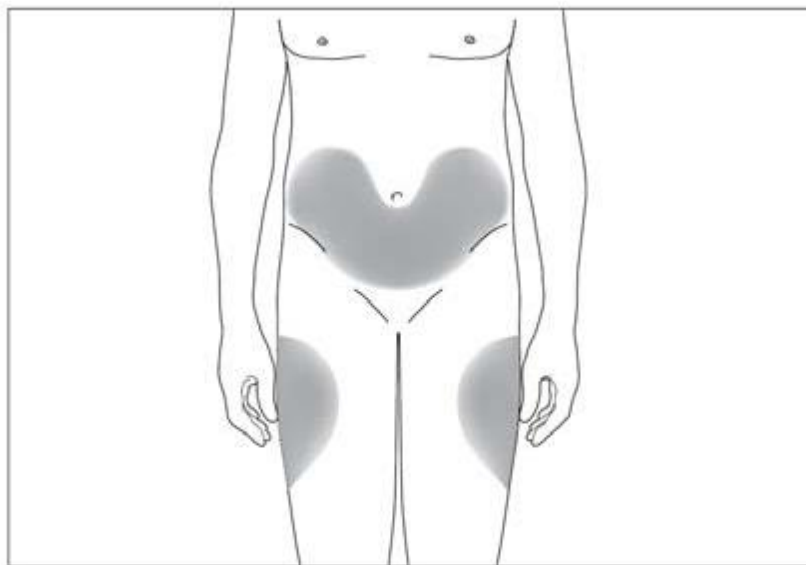


Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

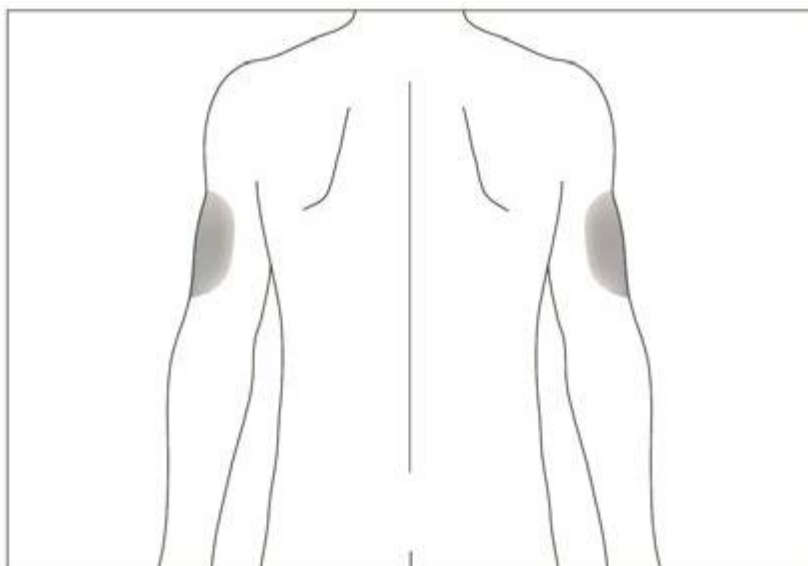
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)

Bilde 3



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

Bilde 4



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

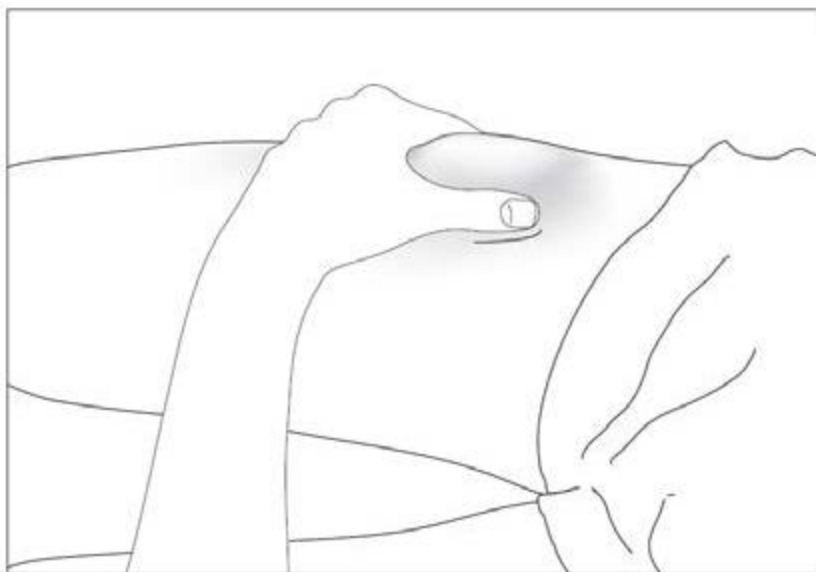
Trinn 3: Sett inn nålen

- Klem huden på injeksjonsstedet lett med én hånd;
- Med den andre hånden setter du nålen inn i injeksjonsstedet uten å berøre stempelstanghodet (med 45–90 graders vinkel). (Se bilde 6 og 7).

Hvordan setter jeg injeksjonen?

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

Bilde 5

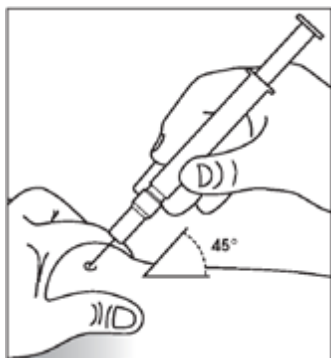


Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- a. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- b. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.

- c. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stemplet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stemplet lenger inn. Ikke slipp trykket på stemplet.
- d. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- e. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- f. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

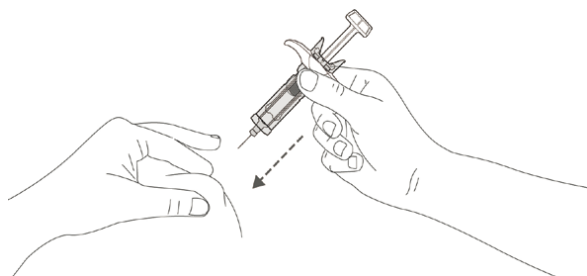
Bilde 6



Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

- Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg.
- Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
- Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.

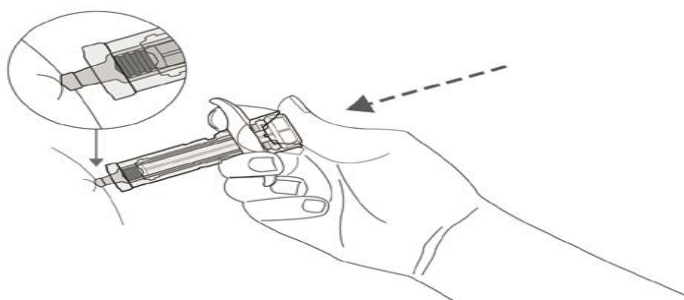
Bilde 7



Trinn 4: Injeksjon

- Sett tommelen på stempelstanghodet. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt (se bilde 8). Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført.

Bilde 8

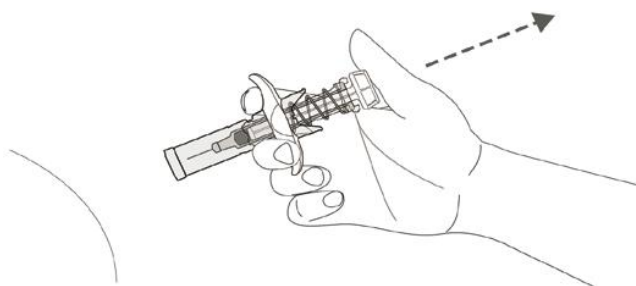


Trinn 5: Nålestikkbeskyttelse

Sikkerhetssystemet aktiveres når stempelstangen er helt nedtrykt:

- Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet.
- Stempelstangen flyttes opp med tommelen og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen (se bilde 9).

Bilde 9



Husk

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

Destruksjon av brukte sprøyter

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

Dersom du tar for mye av Accofil

Ikke ta større dose enn legen har gitt beskjed om. Dersom du tror du har injisert for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din.

Dersom du har glemt å ta Accofil

Hvis du har glemt en injeksjon eller injisert for lite, ta kontakt med legen din så snart som mulig. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for glemte doser.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling:

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

Disse kan være symptomer på en tilstand kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

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

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

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

En økning i hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater kan oppstå hos normale stamcelledonorer, og dette reduserer evnen blodet ditt har til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

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

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon

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

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonal blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungene (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2
- sterke smerter i knokler, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, som ligner gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, som kan føre til oppblåsthet (væskevolumforstyrrelser)
- betennelse i blodkar i huden (kutan vaskulitt)

- plommefargede, hevede, smertefulle sår på lemmene og noen ganger i ansiktet og nakken med feber (Sweets sykdom)
- forverring av reumatoid artritt
- uvanlig endring i urin
- redusert bentetthet
- dannelse av blodceller utenfor benmargen (ekstramedullær hematopoese)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Accofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Accofil

- Virkestoff er filgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 12 ME (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml, tilsvarende 0,6 mg/ml
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen

Accofil er en klar, fargeløs injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindren, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,2 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 48 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 48 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

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

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

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

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

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

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

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk er dokumentert for 30 timer ved $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, bortsett fra hvis fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Accofil 70 ME/0,73ml (0,96 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte filgrastim

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot

Hva Accofil er

Accofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttykolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Accofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antall hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Accofil stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Accofil kan brukes:

- til å øke antall hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antall hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antall hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert hiv-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Accofil

Bruk ikke Accofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Snakk med lege før du starter behandlingen **dersom du har**:

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

Snakk med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere).
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).
- får symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Nedsatt respons på filgrastim

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

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

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

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

Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

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

Andre legemidler og Accofil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje skal bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Accofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner.

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid

Hvis du blir gravid mens du behandles med filgrastim, må du si fra til legen.

Med mindre legen sier noe annet, må du slutte å bruke Accofil hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Accofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. ferdigfylte sprøyte og er så godt som «natriumfritt».

Accofil inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Allergi mot naturgummi (lateks). Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Accofil

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

Hvordan gis Accofil og hvor mye skal jeg ta?

Accofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøs infusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Accofil du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Accofil minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Accofil?

Du må ta Accofil frem til du får et normal antall hvite blodceller. Det vil bli tatt jevnlig blodprøver for å overvåke antall hvite blodceller i kroppen din. Legen forteller deg hvor lenge du trenger å ta Accofil.

Bruk hos barn

Accofil brukes til å behandle barn som får kjemoterapi eller har et kraftig redusert antall hvite blodceller (nøytrofeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi, er den samme som for voksne.

Informasjon for å injisere deg selv

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

Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?

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

Nødvendig utstyr

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Spritserviett eller lignende

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

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

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

Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?

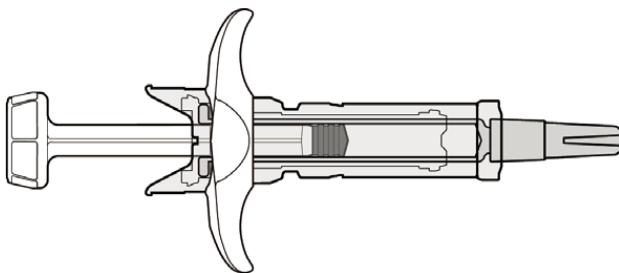
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Trinn 1: Kontroller at sprøyten er intakt/uskadet

Forsikre deg om at sprøyten er intakt/uskadet. Bruk ikke produktet hvis du oppdager skade (brudd på sprøyten eller nålebeskyttelsen) eller løse komponenter eller hvis nålebeskyttelsen er i sikkerhetsposisjon før bruk, som vist på bilde 9, ettersom dette angir at systemet allerede har vært brukt. Hvis produktet ikke samsvarer med bilde 1, skal det som regel ikke brukes. I så tilfelle skal produktet kastes i en kanylebøtte.

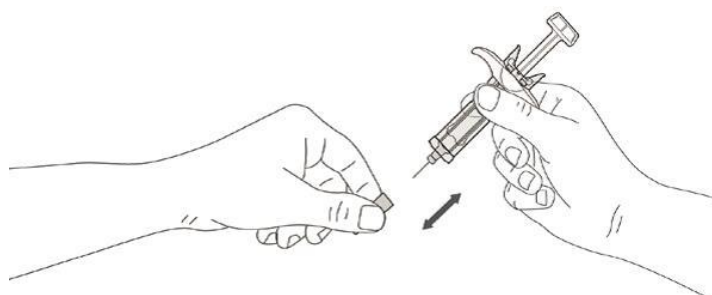
Bilde 1



Trinn 2: Fjern nålehetten

1. Fjern beskyttelseshetten som vist på bilde 2. Hold sprøyten i én hånd med nåleenden vendt bort fra deg og uten å berøre stempelstangen. Trekk nåleheten rett av med den andre hånden. Etter fjerning må nåleheten kastes i en kanylebøtte.
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
3. Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindern som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Bilde 2

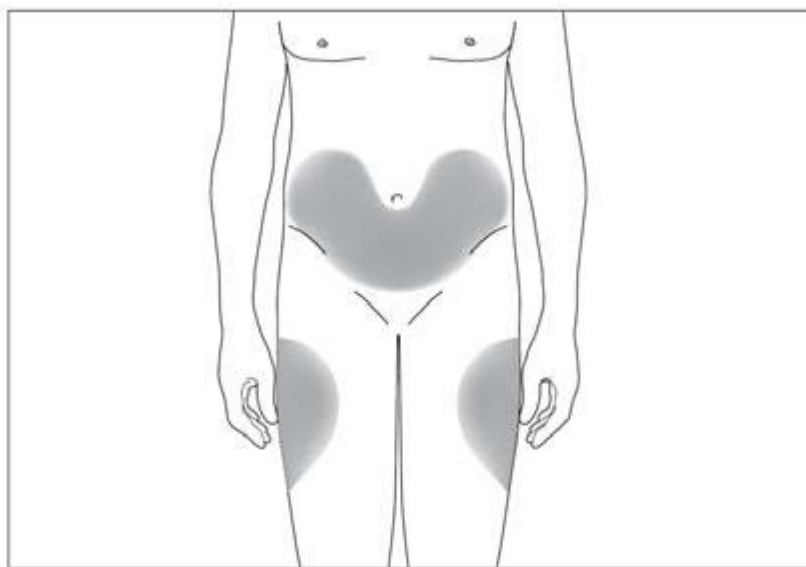


Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

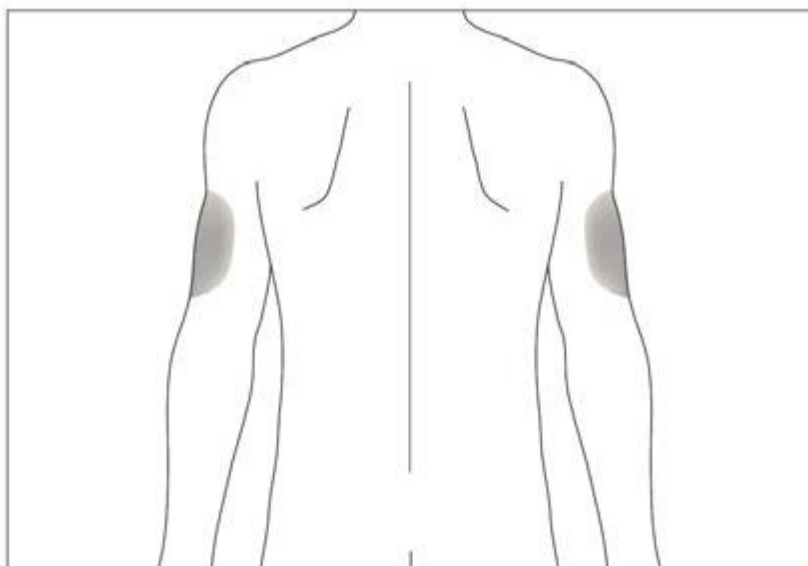
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3).

Bilde 3



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

Bilde 4



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

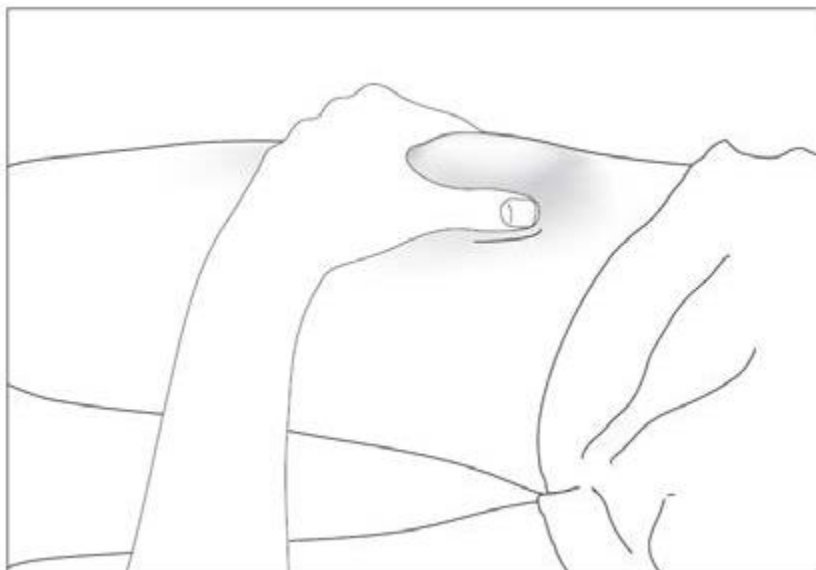
Trinn 3: Sett inn nålen

- Klem huden på injeksjonsstedet lett med én hånd;
- Med den andre hånden setter du nålen inn i injeksjonsstedet uten å berøre stempelstanghodet (med 45–90 graders vinkel). (Se bilde 6 og 7).

Hvordan setter jeg injeksjonen?

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

Bilde 5

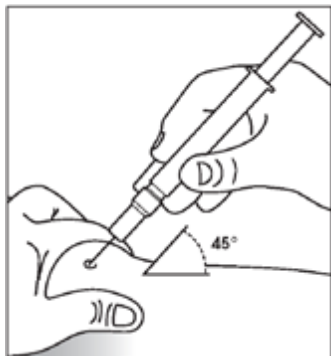


Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- a. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- b. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.
- c. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stempelet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stempelet lenger inn. Ikke slipp trykket på stempelet.

- d. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- e. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- f. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

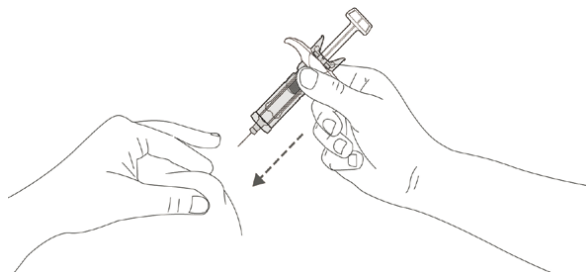
Bilde 6



Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

- Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg.
- Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
- Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.

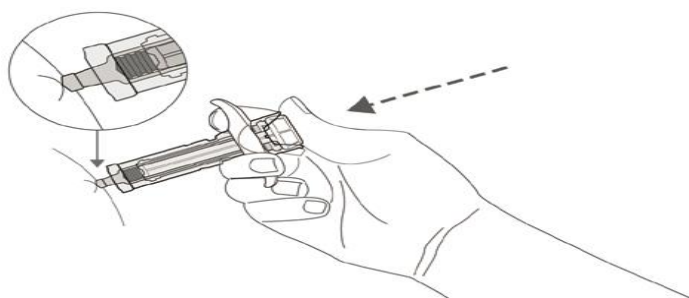
Bilde 7



Trinn 4: Injeksjon

Sett tommelen på stempelstanghodet. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt (se bilde 8). Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført.

Bilde 8

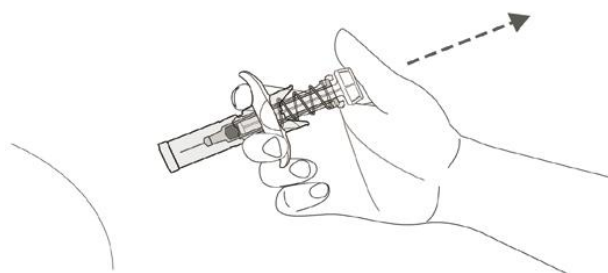


Trinn 5: Nålestikkbeskyttelse

Sikkerhetssystemet aktiveres når stempelstangen er helt nedtrykt:

- Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet.
- Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen (se bilde 9).

Bilde 9



Husk

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

Destruksjon av brukte sprøyter

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

Dersom du tar for mye av Accofil

Ikke ta større dose enn legen har gitt beskjed om. Dersom du tror du har injisert for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din.

Dersom du har glemt å ta Accofil

Hvis du har glemt en injeksjon eller injisert for lite, ta kontakt med legen din så snart som mulig. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for glemte doser.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling:

- dersom du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- dersom du opplever nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Accofil. Ring lege omgående hvis du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating. Dersom du får smerter i øverste venstre side av magen, smerter under venstre side av brystkassen eller smerter i skulderspissen, ettersom det kan være et problem med milten (forstørrelse av milten (splenomegali) eller sprukket milt).

- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger: hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.

Disse kan være symptomer på en kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

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

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

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

En økning i hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater kan oppstå hos normale stamcelledonorer, og dette reduserer evnen blodet ditt har til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

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

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt matlyst
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)

- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistakse)
- forstoppelse
- smerter i munnhulen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelrykninger
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økning i visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyre gikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonal blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungene (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Accofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøytes etikett og eske etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Accofil

- Virkestoff er filgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 70 ME (700mikrogram) filgrastim i 0,73 ml, tilsvarende 0,96 mg/ml
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen

Accofil er en klar, fargeløs injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindren, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,73 ml oppløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 48 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 48 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

For forbedret sporbarhet av de granulocytstимуlerende faktorene, må legemidlets navn (Accofil) og batch-nummeret til det administrerte produktet tydelig registreres i pasientjournalen. Accofil skal ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er angitt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som angitt nedenfor.

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

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

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

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

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk er dokumentert for 30 timer ved 25 °C ± 2 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 30 timer ved 25 °C ± 2 °C, bortsett fra hvis fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk ned stempelstangen og **trykk bestemt** på slutten av injeksjonen for å forsikre at sprøyten tømmes helt. Hold godt fast i huden til injeksjonen er fullført. Hold sprøyten i ro og løft tommelen langsomt fra stempelstanghodet. Stempelstangen flyttes opp med tommelen, og fjæren trekker nålen ut fra stedet og inn i nålebeskyttelsen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Bruk ikke en ferdigfylt sprøyte hvis den har blitt sluppet ned på en hard overflate.

Destruksjon

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