

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME)/300 mikrogram (µg) filgrastim i 0,5 (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Koncentrat till infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en

onkologisk/hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

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

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

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation

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

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

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

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av PBPC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följd av autolog PBPC-transplantation

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

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från < 0,5 x 10⁹/l till > 5,0 x 10⁹/l. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

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

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

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni

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

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

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

Dosjusteringar

Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter 1 till 2 veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97% av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska prövningar hade ett komplett svar vid doser på ≤ 24 µg/kg/dag. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över 24 µg/kg/dag hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni

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

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

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik användning vid SCN eller cancer

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

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

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

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim kan ges som en intravenös infusion under 30 minuter eller 24 timmar eller som en subkutan kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Vid mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling följt av autolog PBPC-transplantation

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel:

Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Vid mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogena PBPC-transplantation

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni (SCN)

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

Patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för olika indikationer

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Glomerulonefrit

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

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och få standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

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

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör övervakas noggrant, särskilt under de första veckornas behandling med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdosis bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < 100 × 10⁹ /l).

Leukocytos

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

Immunogenicitet

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

Aortit

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

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi.

Osteoporos

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

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsregimer.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekter av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

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

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning associerades myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och

lungcancer. Något liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröst- eller lungcancer ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

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

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

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

Tidigare exponering för cytostatika

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet

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

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

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

samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår PBPC-mobilisering

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

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

Övergående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35% av de studerade personerna. Bland dessa rapporterades två fall med trombocyttal $< 50 \times 10^9/l$ som tillskrevs leukaferesen.

Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$ före leukaferes; generellt bör aferes inte utföras vid trombocyttal $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

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

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinalys bör utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

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

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

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

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Accofil innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

kan förvärras.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar rapporterade i kliniska provningar och spontana

rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfekt ion Urinvägsinfekt ion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellan emi med kris Extramedull är blodbildnin g
Immunsystemet			Överkänsligh et Läkemedelsö verkänslig- het ^a Transplantat- mot- värdsjukdom ^b	Anafylaktis k reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av laktatdehydrog enas i blodet	Hyperuri- kemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondro- kalcinos) Vätske- volym- rubbnings
Psykiska störningar		Insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkär		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läck agesyndrom ^a ,Aortit

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys ^e Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssynd rom ^a Andningssvi kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrati on ^a Lungblödnin g Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^e Oral smärta		
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammagluta myltransferas Förhöjd halt av aminotransfe ras	
Hud och subkutan vävnad	Alopeçi ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapul öst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin- avvikelse Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^e Sjukdomskänsla Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivning av utvalda biverkningar)

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)

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

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

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

c. Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

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

Kapillärläckagesyndrom

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

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pulmonella biverkningar

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

Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni som uppträtt vid initial eller fortsatt behandling har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter i.v. administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepad behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Kutan vaskulit

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

Pseudogikt (kondrokalinos pyrofosfat)

Pseudogikt (*kondrokalinos pyrofosfat*) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Leukocyty

Leukocyty (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41% av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocyt < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35% av donatorerna (se avsnitt 4.4).

d. Pediatrik population

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

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

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrik patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Accofil tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan sköras och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytttransfusioner.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

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

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med natriumkloridlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glas förfyllda sprutorna är tillverkade med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Varje förpackning innehåller en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor med eller utan nålskydd och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning är för sprutor utan nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

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

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09.2014
Datum för förnyat godkännande: 12 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME)/480 mikrogram (µg) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Koncentrat till infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Säkerheten och effekten av Accofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en

onkologisk/ hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

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

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

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

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

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

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

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av PBPC) hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

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

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från < 0,5 x 10⁹/l till > 5,0 x 10⁹/l. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

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

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

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni

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

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

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

Dosjusteringar

Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter 1 till 2 veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska prövningar hade ett komplett svar vid doser på ≤ 24 µg/kg/dag. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över 24 µg/kg/dag hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni

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

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

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk användning vid SCN eller cancer

65 % av patienterna som ingått i de kliniska studierna avseende SCN var under 18 år.

Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för allvarlig kronisk neutropeni.

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

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

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim kan ges som en intravenös infusion under 30 minuter eller 24 timmar eller som en subkutan kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Vid mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling följt av autolog PBPC-transplantation

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel:

Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

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

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni (SCN)

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

Patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för olika indikationer

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Glomerulonefrit

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

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och få standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

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

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör övervakas noggrant, särskilt under de första veckornas behandling med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdosis bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < 100 × 10⁹ /l).

Leukocytos

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

Immunogenicitet

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

Aortit

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

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi.

Osteoporos

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

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsregimer.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekter av kemoterapi på erytrocyter och trombocyter

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

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning associerades myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och

lungcancer. Något liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröst- eller lungcancer ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

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

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

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

Tidigare exponering för cytostatika

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet

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

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

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

samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår PBPC-mobilisering av perifera stamceller

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

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

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

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

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

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör

utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

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

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

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

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Accofil innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris Extramedullär blodbildning
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Transplantatmot-värdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalcinos) Vätskevolymrubbningar
Psykiska störningar		Insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkär		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillärläckagesyndrom ^a „Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys ^e Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e}	Akut andnödssyndrom ^a	

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
		Epistaxis	Andningssvi kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrati on ^a Lungblödnin g Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^e Oral smärta		
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammagluta myltransferas Förhöjd halt av aminotransfe ras	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapul öst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta ^c	Muskelspasms er	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin- avvikelser Glomerulon efrit

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^e Sjukdomskänsla Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivning av utvalda biverkningar)

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)

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

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

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

c Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

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

Kapillärläckagesyndrom

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

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pulmonella biverkningar

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

Splenomegali och mjältruptur

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

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni som uppträtt vid initial eller fortsatt behandling har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter i.v. administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepad behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Kutan vaskulit

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

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Leukocyty

Leukocyty (LPK $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

d. Pediatrik population

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

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

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Accofil tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan sköras och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytttransfusioner.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyttåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

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

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med natriumkloridlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glas förfyllda sprutor är tillverkade med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Varje förpackning innehåller en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor med eller utan nålskydd och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning är för sprutor utan nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

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

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan

stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09. 2014
Datum för förnyat godkännande: 12 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 12 miljoner enheter (ME/120 mikrogram (μg) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Koncentrat till infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en

onkologisk/hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Accofil 12 ME/0,2 ml förfylld spruta är speciellt utformad för att möjliggöra administrering av doser motsvarande eller mindre än 12 ME hos pediatrika patienter. Sprutan har graderingsmarkeringar (större graderingar vid 0,1 ml och mindre graderingar vid 0,025 ml upp till 1,0 ml). Dessa är nödvändiga för att korrekt mäta upp doser av Accofil motsvarande eller mindre än 12 ME, för att uppfylla de individuella doseringskraven hos pediatrika patienter.

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

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

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

Hos patienter behandlade med myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation

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

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

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

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av PBPC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablative terapi följt av autolog PBPC-transplantation

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

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har

normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

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

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

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni

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

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

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

Dosjusteringar

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

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni

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

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

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrikanvändning vid SCN eller cancer

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

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

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

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

Hos atienter behandlade med myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim kan ges som en intravenös infusion under 30 minuter eller 24 timmar eller som en subkutan kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablative behandling följt av autolog PBPC-transplantation

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel:

Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

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

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni (SCN)

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

Patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för olika indikationer

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Glomerulonefrit

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

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och få standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

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

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör övervakas noggrant, särskilt under de första veckornas behandling med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdosis bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < $100 \times 10^9 /l$).

Leukocytos

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

Immunogenicitet

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

Aortit

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

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi.

Osteoporos

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

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsregimer.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekter av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

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

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning associerades myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-

läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Något liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröst- eller lungcancer ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

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

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

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

Tidigare exponering för cytostatika

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet

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

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

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

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

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår PBPC-mobilisering

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

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

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

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

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

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinalanalys bör utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

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

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

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

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Accofil innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

kan förvärras.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar rapporterade i kliniska provningar och spontana

rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris Extramedullär blodbildning
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Transplantatmotvärdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalcinos) Vätske- volym- rubbnings
Psykiska störningar		Insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läckagesyndrom ^a ,Aortit

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys ^e Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssynd rom ^a Andningssvi kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrati on ^a Lungblödnin g Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^e Oral smärta		
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammaglut amyltransferas Förhöjd halt av aminotransfe ras	
Hud och subkutan vävnad	Alopeçi ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapul öst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskelet al smärta ^c	Muskelspasms er	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin- avvikelse Glomerulon efrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället	Trötthet ^a Slemhinneinflam mation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^e Sjukdomskän sla Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstäl let	
Skador och förgiftningar och behandlingskomp likationer		Transfusionsre aktion ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivning av utvalda biverkningar)

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)

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

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

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

c. Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

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

Kapillärläckagesyndrom

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

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pulmonella biverkningar

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

Splenomegali och mjältruftur

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

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni som uppträtt vid initial eller fortsatt behandling har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter i.v. administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepad behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Kutan vaskulit

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

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Leukocyty

Leukocyty (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41% av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocytal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35% av donatorerna (se avsnitt 4.4).

d. Pediatrisk population

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

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

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av Accofil har inte fastställts. Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50% minskning av antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2

dagar, med återgång till normala nivåer inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Accofil tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytttransfusioner.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

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

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med natriumkloridlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glas förfyllda sprutor är tillverkade med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,2 ml lösning.

Varje förpackning innehåller en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor med eller utan nålskydd och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning är för sprutor utan nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

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

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan

stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/19
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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09. 2014
Datum för förnyat godkännande: 12 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 70 miljoner enheter (ME)/700 mikrogram (µg) filgrastim i 0,73 ml (0,96 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Koncentrat till infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en

onkologisk/ hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Accofil 70 ME/0,73 ml förfylld spruta är speciellt utformad för att möjliggöra administrering av filgrastim-doser om 10 µg/kg/dag hos vuxna patienter och därmed minimera antalet administreringar som krävs med flera förfyllda sprutor om 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml för följande användningsområden:

- icke-kemoterapirelaterad mobilisering av perifera stamceller (PBPC) för autolog PBPC-transplantation
- PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi
- PBPC-mobilisering hos normala frivilliga för användning vid allogen PBPC-transplantation
- reduktion av durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

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

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

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

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

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

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

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av PBPC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

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

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

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

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

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni

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

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

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

Dosjusteringar

Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter 1 till 2 veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska prövningar hade ett komplett svar vid doser på $\leq 24 \mu\text{g} / \text{kg/dag}$. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över $24 \mu\text{g/kg/dag}$ hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni

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

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

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik användning vid SCN eller cancer

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

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

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

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

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

Patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim ges som en intravenös infusion under 30 minuter eller 24 timmar eller som en subkutan infusion under 24 timmar.
Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Vid mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling följt av autolog PBPC-transplantation

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel:

Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

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

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni (SCN)

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

Patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för olika indikationer

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Glomerulonefrit

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

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och få standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

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

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

Med tanke på att säkerhets- och effektdata är begränsade för patienter med sekundär AML bör

försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastim hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t (8;21), t (15;17) och inv (16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör övervakas noggrant, särskilt under de första veckornas behandling med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdosis bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytos

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

Immunogenicitet

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

Aortit

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

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Läkare ska iakttä försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi.

Osteoporos

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

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsregimer.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekter av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att högre kemoterapidoser (d.v.s. fulldos enligt det ordinerade doseringsschemat) ges, kan patienten löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärde rekommenderas. Särskild

försiktighet bör iakttas vid administrering av kemoterapeutiska medel, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning associerades myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Något liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröst- eller lungcancer ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

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

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

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

Tidigare exponering för cytostatika

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller som skördats hos patienter behandlade med filgrastim bör kvantifieringsmetoden ägnas särskild uppmärksamhet. Resultaten av flödescytometrianalyser av

CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och rekommendationer om värden som är baserade på studier i andra laboratorier måste tolkas med försiktighet.

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

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

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår PBPC-mobilisering

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

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

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

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3%) vid kliniska provningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland

monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för övergång till cytogenetiska avvikelser, MDS eller leukemi. Regelbunden morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning hos patienterna rekommenderas (ungefär var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinalys bör utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

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

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

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

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Accofil innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (som inkluderar

skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lätt eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienterna.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris Extramedullär blodbildning
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Transplantatmot-värdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalcinos) Vätske-volym-rubbningar
Psykiska störningar		Insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillärläck agesyndrom ^a ,Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys ^e Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssynd rom ^a Andningssvi kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrati on ^a Lungblödnin g Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^e Oral smärta		
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammagluta myltransferas Förhöjd halt av aminotransfe ras	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapul öst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad ben täthet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin- avvikelse Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^e Sjukdomskänsla Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^aSe avsnitt c (Beskrivning av utvalda biverkningar)

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)

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

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

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

c. Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

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

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats vid användning av granulocytkolonistimulerande faktor. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapimedikiner eller genomgått aferes (se sektion 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim

Pulmonella biverkningar

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

Splenomegali och mjältruftur

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

Överkänslighet

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

Kutan vaskulit

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

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Leukocytos

Leukocytos (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41 % av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocyttal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

d. Pediatrik population

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

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

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Accofil tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytttransfusioner.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

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

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med natriumkloridlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glas förfyllda sprutorna är tillverkade med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,73 ml lösning.

Varje förpackning innehåller en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor med eller utan nålskydd och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning är för sprutor utan nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

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

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/28
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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09. 2014
Datum för förnyat godkännande: 12 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

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

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot no: 423 /P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka: Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.

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

Varje spruta á 0,2 ml innehåller 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,2 ml + 1 injektionstork
"5 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 5 injektionstorkar"
"3 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 3 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 10 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/019 - 1 förfylld spruta
EU/1/14/946/020 - 3 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/021 - 5 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/022 - 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 12 ME/0,2 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.

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

Varje spruta á 0,2 ml innehåller 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,2 ml + 1 injektionstork
"3 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 3 injektionstorkar"
"5 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 5 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 10 injektionstorkar"
"7 förfyllda sprutor med 0,2 ml + 7 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/023 - 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/14/946/024 - 3 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/025 - 5 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/026 - 7 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/027 - 10 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Accofil 12 ME/0,2 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.

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

Varje spruta á 0,73 ml innehåller 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,73 ml + 1 injektionstork
"5 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 5 injektionstorkar"
"3 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 3 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 10 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/028 - 1 förfylld spruta
EU/1/14/946/029 - 3 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/030 - 5 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/031 - 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 70 ME/0,73 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.

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

Varje spruta á 0,73 ml innehåller 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,73 ml + 1 injektionstork
"3 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 3 injektionstorkar"
"5 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 5 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 10 injektionstorkar"
"7 förfyllda sprutor med 0,73 ml + 7 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/032 - 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/14/946/033 - 3 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/034 - 5 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/035 - 7 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/036 - 10 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 70 ME/0,73 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim.
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,73 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som tillverkas naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas med bioteknik för att användas som läkemedel. Accofil verkar genom att få benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

En minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni) kan uppträda av olika orsaker och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Accofil stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Accofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi i syfte att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation i syfte att förhindra infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller som kan samlas in och återföras till dig efter behandlingen. Dessa kan tas från dig eller från en donator. Stamcellerna går sedan tillbaka till benmärgen och producerar blodkroppar
- för att öka antalet vita blodkroppar om du har svår kronisk neutropeni i syfte att förhindra infektioner
- hos patienter med framskriden HIV-infektion i syfte att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

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

Varningar och försiktighet

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

Före behandling, tala om för läkaren om du:

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

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

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali) eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet).
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- har symtom på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats som sällsynt biverkning hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

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

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

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

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

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

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

Andra läkemedel och Accofil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Accofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Accofil, kontakta läkaren.

Om inte läkaren ger dig annan information måste du sluta amma om du tar Accofil.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Accofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Accofil innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med arvet fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har arvet fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Allergi mot naturgummi (latex). Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex) som kan orsaka en svår allergisk reaktion.

3. Hur du använder Accofil

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur ges Accofil och hur mycket ska jag använda?

Accofil ges vanligen som en daglig injektion i vävnaden alldeles under huden (så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en långsam injektion i en ven (så kallad intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren kommer att tala om hur mycket Accofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du får normalt din första dos Accofil minst 24 timmar efter kemoterapi och minst 24 timmar efter att du har genomgått benmärgstransplantation.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få utbildning i hur man ger en subkutan injektion så att du kan fortsätta med din behandling hemma. Du/ni ska dock inte försöka göra detta om du/ni inte först har fått ordentlig utbildning av vårdpersonal.

Hur länge måste jag ta Accofil?

Du måste ta Accofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodprover kommer att tas för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om hur länge du måste ta Accofil.

Användning för barn

Accofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har mycket lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Information om hur du ger dig själv en injektion

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

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

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

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:
en förfylld spruta med Accofil

- injektionstork eller liknande

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

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

- a. Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- b. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.
- c. Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
- d. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. **inte** upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- e. **Tvätta händerna noggrant.**
- f. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

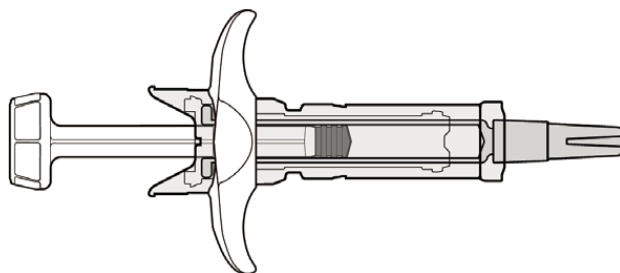
Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Steg 1: Kontrollera sprutan

Kontrollera att sprutan är hel/inte skadad. Använd inte produkten om du ser någon skada (trasig nål eller trasigt nålskydd) eller lösa komponenter, eller om nålskyddet är i säkerhetsläge före användning i enlighet med bild 9 eftersom det tyder på att sprutan redan har använts. Generellt ska produkten inte användas om den inte överensstämmer med bild 1. Om den inte gör det ska produkten kasseras i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).

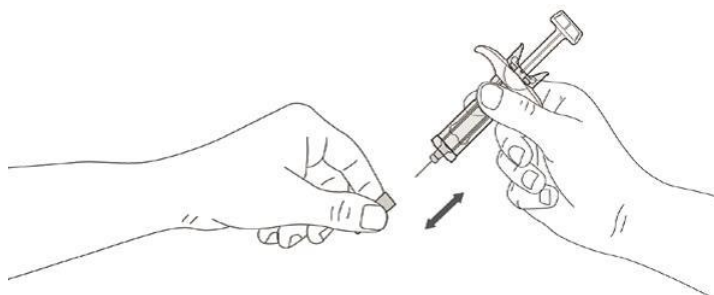
Bild 1



Steg 2: Ta bort skyddslocket

- a. Ta bort skyddslocket enligt bild 2. Håll kroppen på sprutans nålskydd i ena handen med nålen pekande bort från dig och utan att vidröra kolven. Dra skyddslocket rakt av med den andra handen. Släng skyddslocket i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).
- b. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
- c. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.
- d. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
- e. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Bild 2

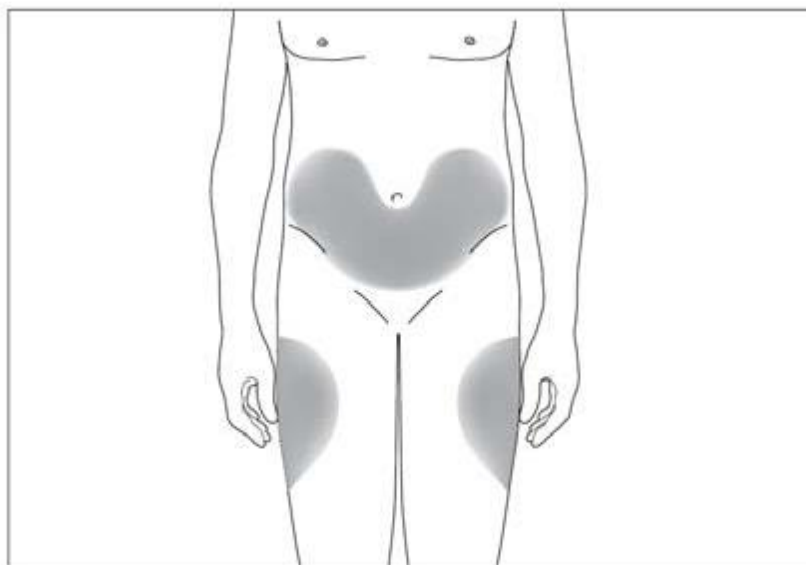


Var ska jag ta injektionen?

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

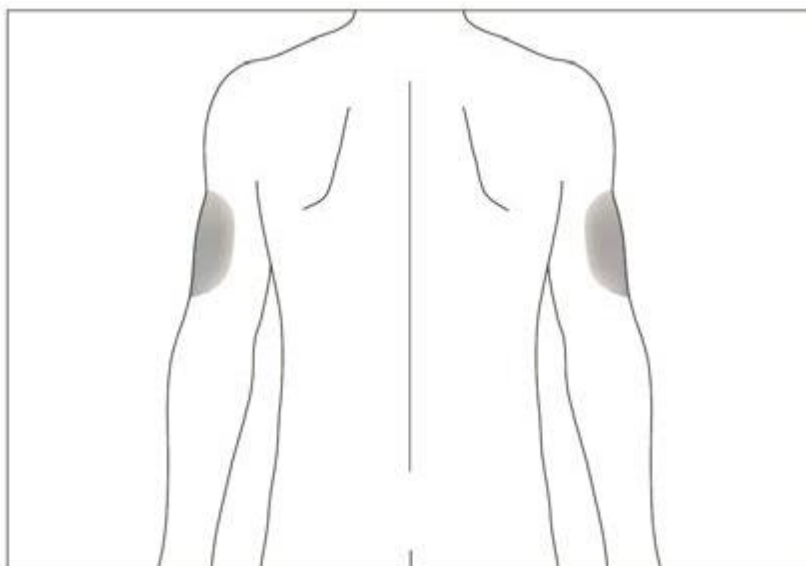
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

Bild 3



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

Bild 4



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

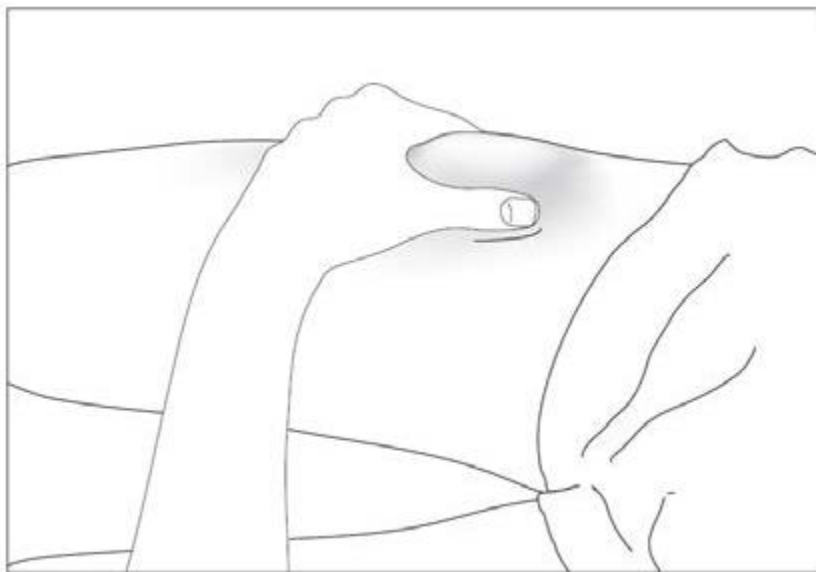
Steg 3: För in nålen

- Kläm ihop huden vid injektionsstället lätt med ena handen
- För med den andra handen in nålen på injektionsstället utan att vidröra kolvens huvud (med 45-90 graders vinkel) (se bild 6 och 7).

Hur ger jag mig själv injektionen?

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

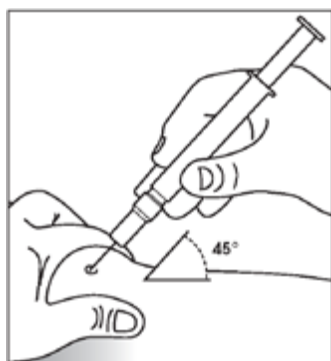
Bild 5



Förfylld spruta utan nålskydd

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

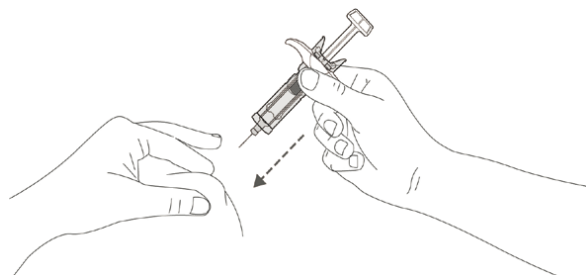
Bild 6



Förfylld spruta med nålskydd

1. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat.
2. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
3. Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.

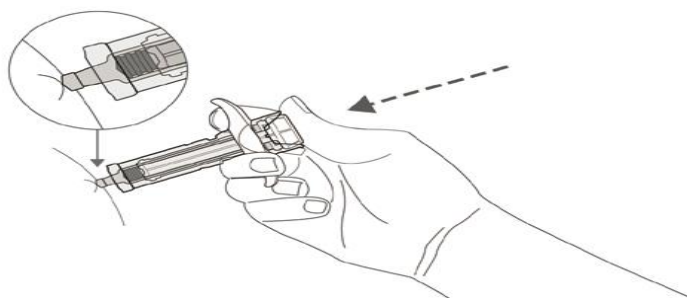
Bild 7



Steg 4: Injektion

Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Bild 8

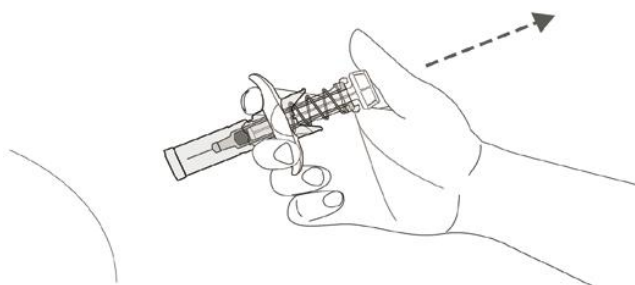


Steg 5: Nålskydd

Säkerhetssystemet aktiveras så snart kolven är helt nedtryckt:

- Håll sprutan stilla och lyft långsamt upp tummen från kolvens huvud.
- Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se bild 9).

Bild 9



Kom ihåg

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

Kassering av använda sprutor

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

Om du använt för stor mängd av Accofil

Öka inte den dos läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat mer Accofil än du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Om du har glömt en injektion, eller injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för missade doser.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker ut från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

- om du har en kombination av några av följande symtom: feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klubbig eller svettig hud.

Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.

En vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som

genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter ses, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

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

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

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

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- ökning av vita blodkroppar

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 00 personer):

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / 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

Denna bipacksedel godkändes senast:

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 48 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

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

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

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

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

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

Efter spädning

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven och **tryck ordentligt** i slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan töms fullständigt. Behåll ett fast grepp om huden tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvhuvudet. Kolven rör sig uppåt med tummen och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som tillverkas naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas med bioteknik för att användas som läkemedel. Accofil verkar genom att få benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

En minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni) kan uppträda av olika orsaker och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Accofil stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Accofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi i syfte att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation i syfte att förhindra infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller som kan samlas in och återföras till dig efter behandlingen. Dessa kan tas från dig eller från en donator. Stamcellerna går sedan tillbaka till benmärgen och producerar blodkroppar
- för att öka antalet vita blodkroppar om du har svår kronisk neutropeni i syfte att förhindra infektioner
- hos patienter med framskriden HIV-infektion i syfte att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali), eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet).
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- har symtom på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats som sällsynt biverkning hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

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

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

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

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

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

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

Andra läkemedel och Accofil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Accofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Accofil, kontakta läkaren.

Om inte läkaren ger dig annan information måste du sluta amma om du tar Accofil.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Accofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Accofil innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Allergi mot naturgummi (latex). Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex) som kan orsaka en svår allergisk reaktion.

3. Hur du använder Accofil

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur ges Accofil och hur mycket ska jag använda?

Accofil ges vanligen som en daglig injektion i vävnaden alldeles under huden (så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en långsam injektion i en ven (så kallad intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren kommer att tala om hur mycket Accofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du får normalt din första dos Accofil minst 24 timmar efter kemoterapi och minst 24 timmar efter att du har genomgått benmärgstransplantation.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få utbildning i hur man ger en subkutan injektion så att du kan fortsätta med din behandling hemma. Du/ni ska dock inte försöka göra detta om du/ni inte först har fått ordentlig utbildning av vårdpersonal.

Hur länge måste jag ta Accofil?

Du måste ta Accofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodprover kommer att tas för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om hur länge du måste ta Accofil.

Användning för barn

Accofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har mycket lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Information om hur du ger dig själv en injektion

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

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

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

Utrustning som du behöver

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

- en förfylld spruta med Accofil
- injektionstork eller liknande

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

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

- Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.
- Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den
- innehåller partiklar ska du inte använda den.
- Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. *inte* upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- ***Tvätta händerna noggrant.***
- Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

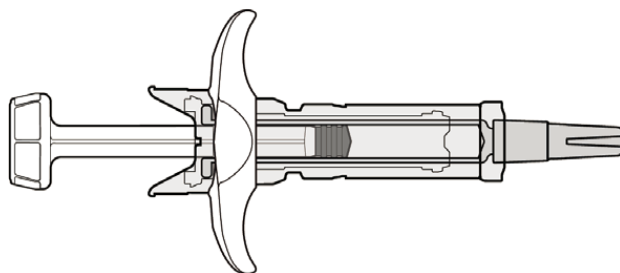
Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Steg 1: Kontrollera sprutan

Kontrollera att sprutan är hel/inte skadad. Använd inte produkten om du ser någon skada (trasig nål eller trasigt nålskydd) eller lösa komponenter, eller om nålskyddet är i säkerhetsläge före användning i enlighet med bild 9 eftersom det tyder på att sprutan redan har använts. Generellt ska produkten inte användas om den inte överensstämmer med bild 1. Om den inte gör det ska produkten kasseras i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).

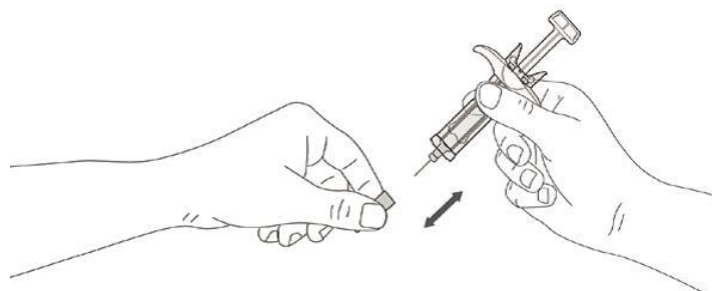
Bild 1



Steg 2: Ta bort skyddslocket

1. Ta bort skyddslocket enligt bild 2. Håll kroppen på sprutans nålskydd i ena handen med nålen pekande bort från dig och utan att vidröra kolven. Dra skyddslocket rakt av med den andra handen. Släng skyddslocket i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).
2. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Bild 2

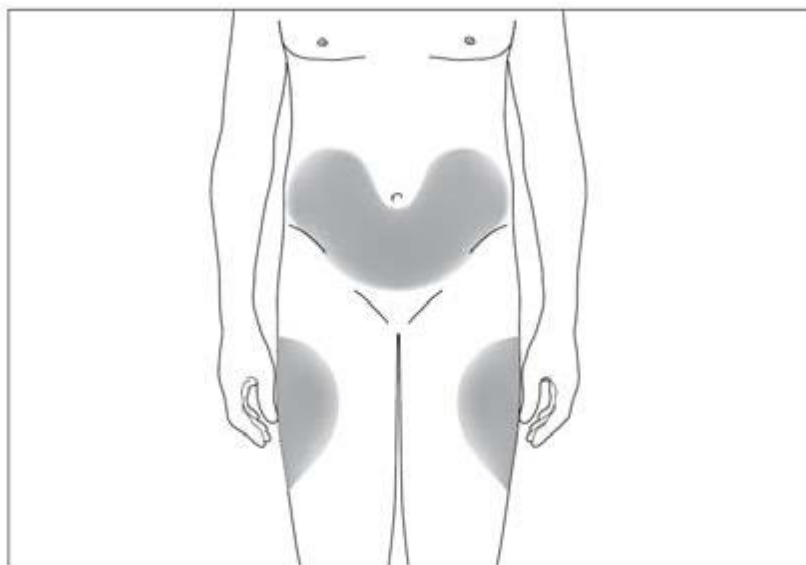


Var ska jag ta injektionen?

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

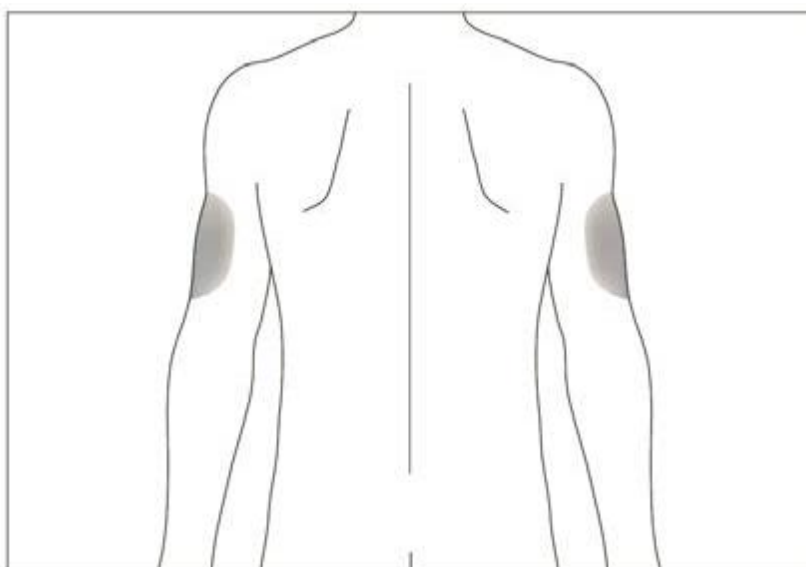
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

Bild 3



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

Bild 4



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

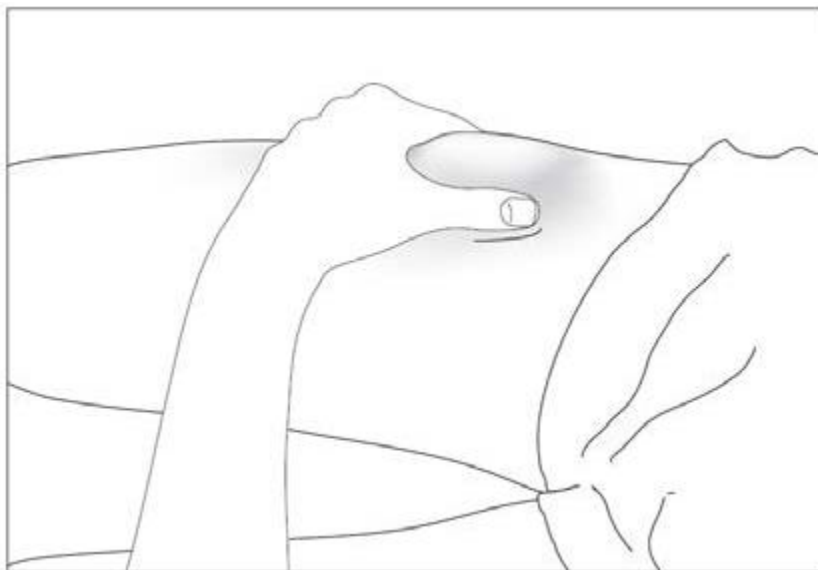
Steg 3: För in nålen

- Kläm ihop huden vid injektionsstället lätt med ena handen
- För med den andra handen in nålen på injektionsstället utan att vidröra kolvens huvud (med 45-90 graders vinkel) (se bild 6 och 7).

Hur ger jag mig själv injektionen?

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

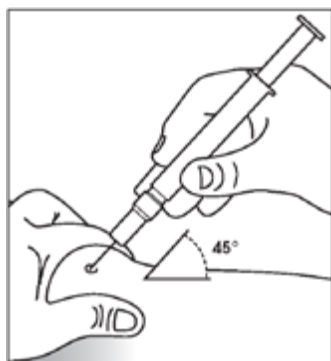
Bild 5



Förfylld spruta utan nålskydd

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

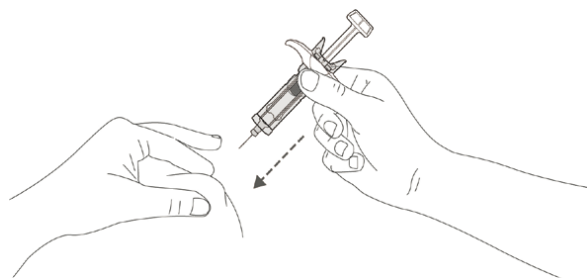
Bild 6



Förfylld spruta med nålskydd

1. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat.
2. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
3. Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.

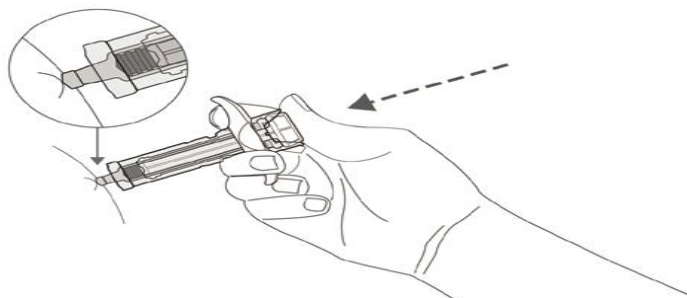
Bild 7



Steg 4: Injektion

Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern dra tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Bild 8



Steg 5: Nålskydd

Säkerhetssystemet aktiveras så snart kolven är helt nedtryckt:

- Håll sprutan stilla och lyft långsamt upp tummen från kolvens huvud.
- Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se bild 9).

Bild 9



Kom ihåg

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

Kassering av använda sprutor

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

Om du använt för stor mängd av Accofil

Öka inte den dos läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat mer Accofil än du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Om du har glömt en injektion, eller injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för missade doser.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker ut från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

- om du har en kombination av några av följande symtom: feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klubbig eller svettig hud.

Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.

En vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter ses, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

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

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp 1 av 10 personer):

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

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 00 personer):

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 00 personer):

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En förfylld spruta innehåller 48 ME (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, motsvarande 0,96 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / 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

Denna bipacksedel godkändes senast:

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 48 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

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

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

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

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

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

Efter spädning

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven och **tryck ordentligt** i slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan töms fullständigt. Behåll ett fast grepp om huden tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvhuvudet. Kolven rör sig uppåt med tummen och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Accofil 12 ME/0,2 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta filgrastim

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som tillverkas naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas med bioteknik för att användas som läkemedel. Accofil verkar genom att få benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

En minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni) kan uppträda av olika orsaker och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Accofil stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Accofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi i syfte att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation i syfte att förhindra infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller som kan samlas in och återföras till dig efter behandlingen. Dessa kan tas från dig eller från en donator. Stamcellerna går sedan tillbaka till benmärgen och producerar blodkroppar
- för att öka antalet vita blodkroppar om du har svår kronisk neutropeni i syfte att förhindra infektioner
- hos patienter med framskriden HIV-infektion i syfte att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

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

Varningar och försiktighet

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

Före behandling, tala om för läkaren om du:

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

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

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali) eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet).
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- har symtom på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats som sällsynt biverkning hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

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

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

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

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

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

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

Andra läkemedel och Accofil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Accofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Accofil, kontakta läkaren.

Om inte läkaren ger dig annan information måste du sluta amma om du tar Accofil.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Accofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Accofil innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Allergi mot naturgummi (latex). Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex) som kan orsaka en svår allergisk reaktion.

3. Hur du använder Accofil

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur ges Accofil och hur mycket ska jag använda?

Accofil ges vanligen som en daglig injektion i vävnaden alldeles under huden (så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en långsam injektion i en ven (så kallad intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren kommer att tala om hur mycket Accofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du får normalt din första dos Accofil minst 24 timmar efter kemoterapi och minst 24 timmar efter att du har genomgått benmärgstransplantation.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få utbildning i hur man ger en subkutan injektion så att du kan fortsätta med din behandling hemma. Du/ni ska dock inte försöka göra detta om du/ni inte först har fått ordentlig utbildning av vårdpersonal.

Hur länge måste jag ta Accofil?

Du måste ta Accofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodprover kommer att tas för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om hur länge du måste ta Accofil.

Användning för barn

Accofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har mycket lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Information om hur du ger dig själv en injektion

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

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

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

Utrustning som du behöver

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

- en förfylld spruta med Accofil
- injektionstork eller liknande

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

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

- a. Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- b. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.
- c. Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
- d. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. **inte** upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- e. **Tvätta händerna noggrant.**
- f. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

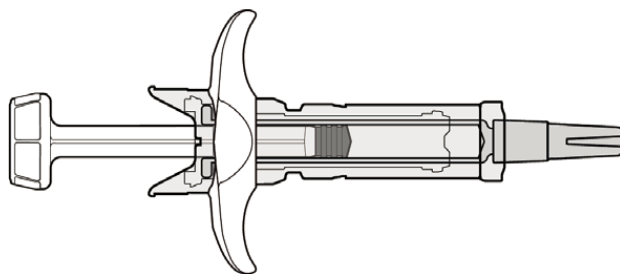
Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Steg 1: Kontrollera sprutan

Kontrollera att sprutan är hel/inte skadad. Använd inte produkten om du ser någon skada (trasig nål eller trasigt nålskydd) eller lösa komponenter, eller om nålskyddet är i säkerhetsläge före användning i enlighet med bild 9 eftersom det tyder på att sprutan redan har använts. Generellt ska produkten inte användas om den inte överensstämmer med bild 1. Om den inte gör det ska produkten kasseras i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).

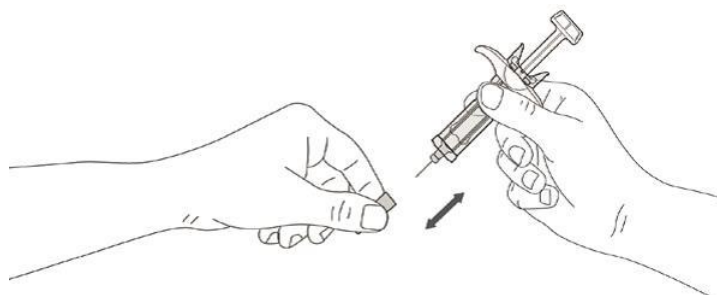
Bild 1



Steg 2: Ta bort skyddslocket

1. Ta bort skyddslocket enligt bild 2. Håll kroppen på sprutans nålskydd i ena handen med nålen pekande bort från dig och utan att vidröra kolven. Dra skyddslocket rakt av med den andra handen. Släng skyddslocket i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).
2. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Bild 2

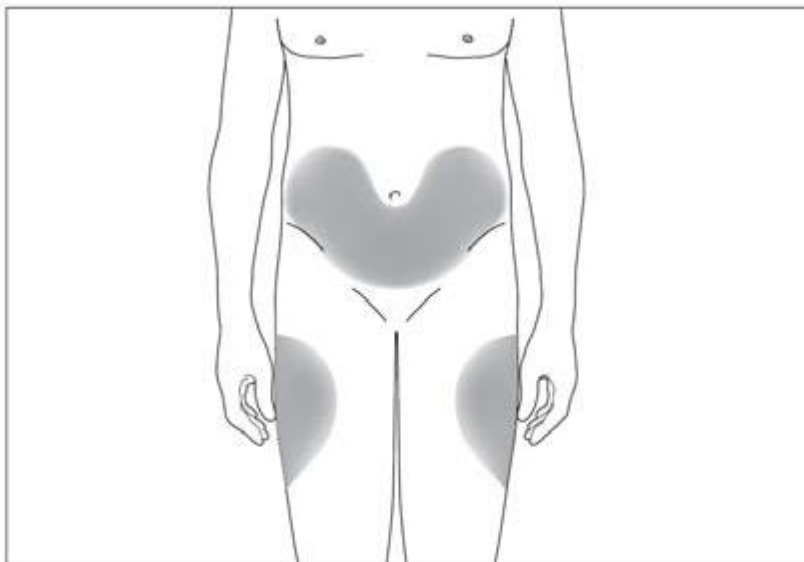


Var ska jag ta injektionen?

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

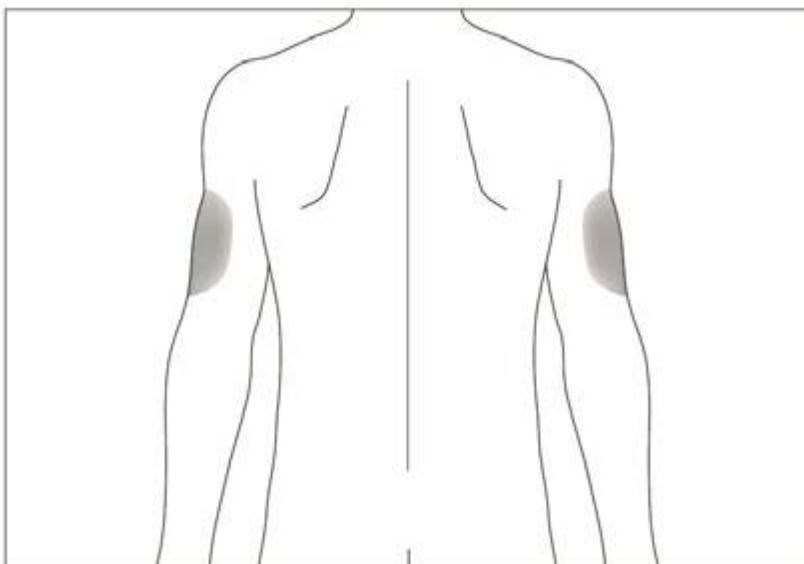
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

Bild 3



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

Bild 4



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

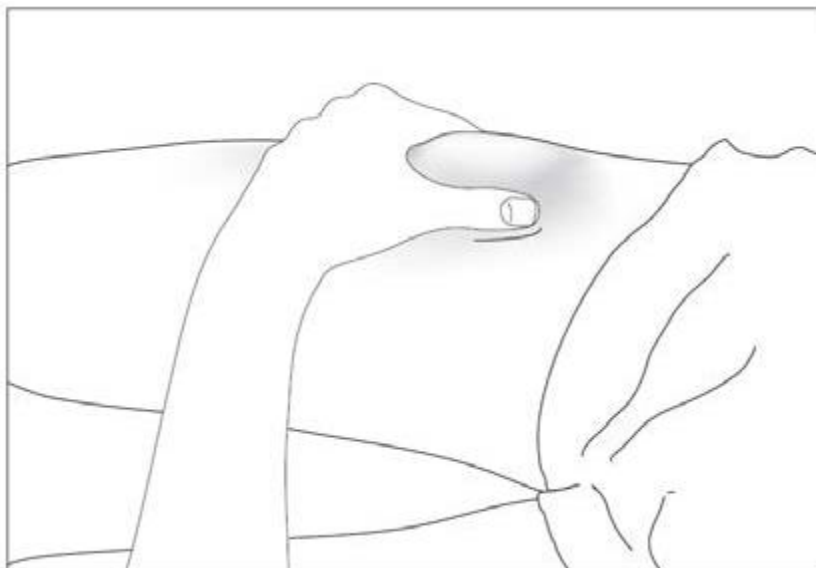
Steg 3: För in nålen

- Kläm ihop huden vid injektionsstället lätt med ena handen
- För med den andra handen in nålen på injektionsstället utan att vidröra kolvens huvud (med 45-90 graders vinkel) (se bild 6 och 7).

Hur ger jag mig själv injektionen?

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

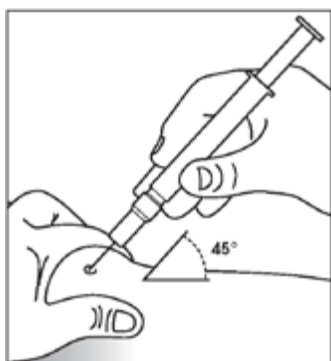
Bild 5



Förfylld spruta utan nålskydd

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

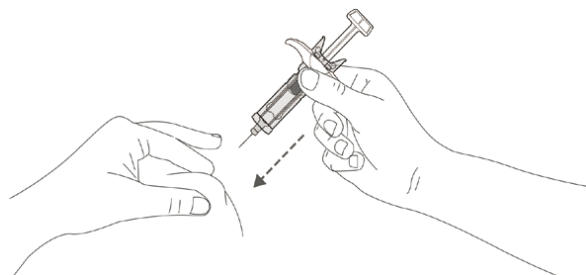
Bild 6



Förfylld spruta med nålskydd

- Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat.
- Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
- Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.

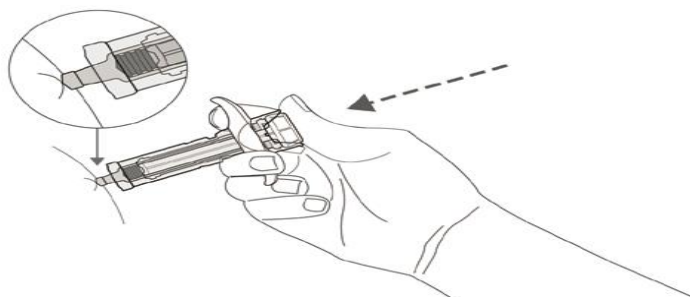
Bild 7



Steg 4: Injektion

Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom (se bild 8). Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad.

Bild 8

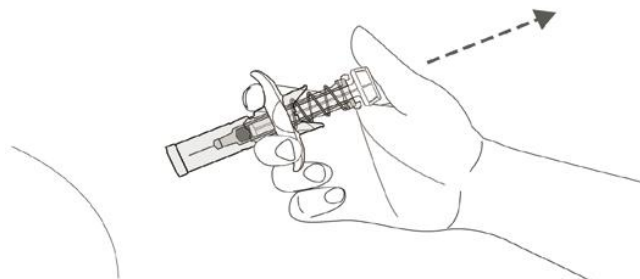


Steg 5: Nålskydd

Säkerhetssystemet aktiveras så snart kolven är helt nedtryckt:

- Håll sprutan stilla och lyft långsamt upp tummen från kolvens huvud.
- Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se bild 9).

Bild 9



Kom ihåg

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

Kassering av använda sprutor

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

Om du använt för stor mängd av Accofil

Öka inte den dos läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat mer Accofil än du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Om du har glömt en injektion, eller injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för missade doser.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker ut från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

- om du har en kombination av några av följande symtom: feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klubbig eller svettig hud.

Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.

En vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som

genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter ses, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

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

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

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

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- ökning av vita blodkroppar

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 00 personer):

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En förfylld spruta innehåller 12 ME (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml, motsvarande 0,6 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Accofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,2 ml lösning.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / 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

Denna bipacksedel godkändes senast:

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 48 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

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

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

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

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

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

Efter spädning

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven och **tryck ordentligt** i slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan töms fullständigt. Behåll ett fast grepp om huden tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvhuvudet. Kolven rör sig uppåt med tummen och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Accofil 70 ME/0,73 ml (0,96 mg/ml) injektions-/ infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
filgrastim

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som tillverkas naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas med bioteknik för att användas som läkemedel. Accofil verkar genom att få benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

En minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni) kan uppträda av olika orsaker och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Accofil stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Accofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi i syfte att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation i syfte att förhindra infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller som kan samlas in och återföras till dig efter behandlingen. Dessa kan tas från dig eller från en donator. Stamcellerna går sedan tillbaka till benmärgen och producerar blodkroppar
- för att öka antalet vita blodkroppar om du har svår kronisk neutropeni i syfte att förhindra infektioner
- hos patienter med framskriden HIV-infektion i syfte att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali), eller möjligen brusten mjälte).
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet).
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- har symtom på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats som sällsynt biverkning hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

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

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

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

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

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

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

Andra läkemedel och Accofil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Accofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Accofil, kontakta läkaren.

Om inte läkaren ger dig annan information måste du sluta amma om du tar Accofil.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Accofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Accofil innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har arvet för fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med arvet för fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har arvet för fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Allergi mot naturgummi (latex). Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex) som kan orsaka en svår allergisk reaktion.

3. Hur du använder Accofil

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

Hur ges Accofil och hur mycket ska jag använda?

Accofil ges vanligen som en daglig injektion i vävnaden alldeles under huden (så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en långsam injektion i en ven (så kallad intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren kommer att tala om hur mycket Accofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du får normalt din första dos Accofil minst 24 timmar efter kemoterapi och minst 24 timmar efter att du har genomgått benmärgstransplantation.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få utbildning i hur man ger en subkutan injektion så att du kan fortsätta med din behandling hemma. Du/ni ska dock inte försöka göra detta om du/ni inte först har fått ordentlig utbildning av vårdpersonal.

Hur länge måste jag ta Accofil?

Du måste ta Accofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodprover kommer att tas för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om hur länge du måste ta Accofil.

Användning för barn

Accofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har mycket lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Information om hur du ger dig själv en injektion

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

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

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

Utrustning som du behöver

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

- en förfylld spruta med Accofil
- injektionstork eller liknande

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

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

- a. Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- b. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.
- c. Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
- d. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. **inte** upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- e. **Tvätta händerna noggrant.**
- f. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

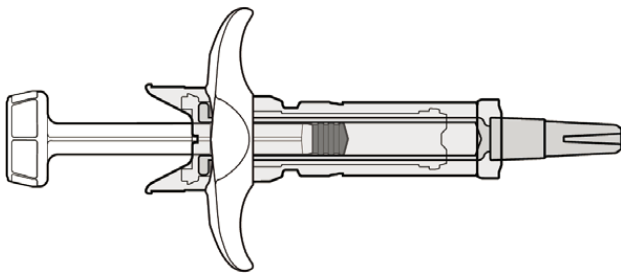
Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Steg 1: Kontrollera sprutan

Kontrollera att sprutan är hel/inte skadad. Använd inte produkten om du ser någon skada (trasigt nål eller trasigt nålskydd) eller lösa komponenter, eller om nålskyddet är i säkerhetsläge före användning i enlighet med bild 9 eftersom det tyder på att sprutan redan har använts. Generellt ska produkten inte användas om den inte överensstämmer med bild 1. Om den inte gör det ska produkten kasseras i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).

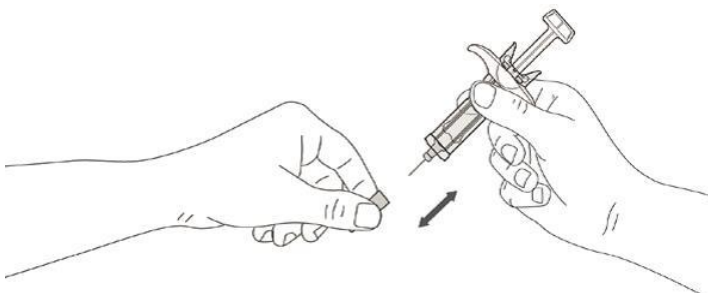
Bild 1



Steg 2: Ta bort skyddslocket

1. Ta bort skyddslocket enligt bild 2. Håll kroppen på sprutans nålskydd i ena handen med nålen pekande bort från dig och utan att vidröra kolven. Dra skyddslocket rakt av med den andra handen. Släng skyddslocket i en behållare för biologiskt riskavfall (behållare för skärande och stickande avfall).
2. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den sifra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Bild 2

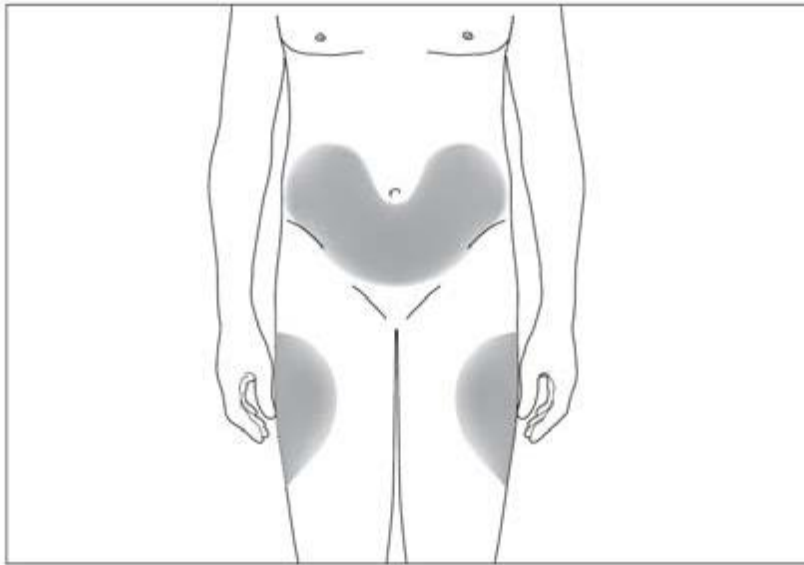


Var ska jag ta injektionen?

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

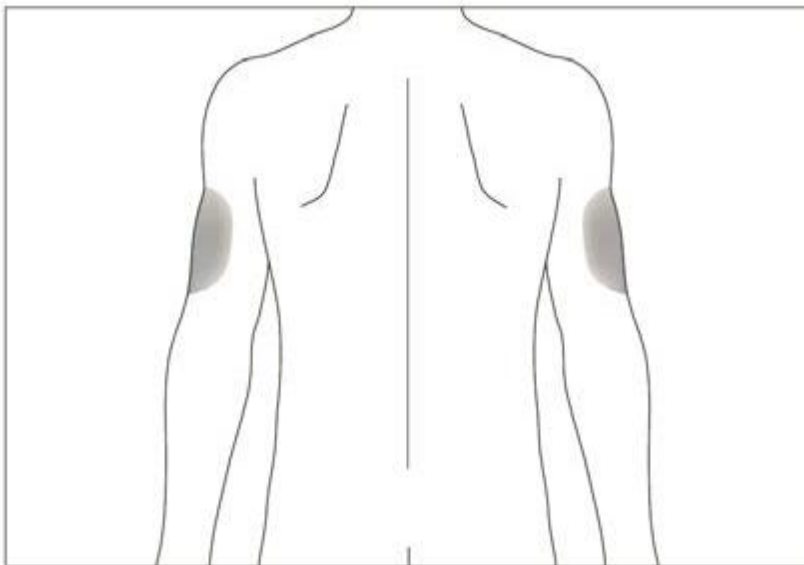
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

Bild 3



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

Bild 4



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

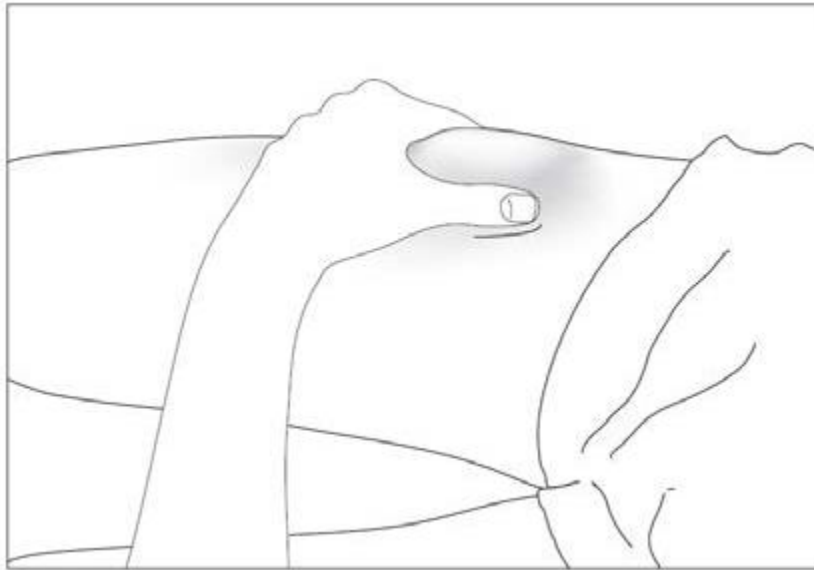
Steg 3: För in nålen

- Kläm ihop huden vid injektionsstället lätt med ena handen
- För med den andra handen in nålen på injektionsstället utan att vidröra kolvens huvud (med 45-90 graders vinkel) (se bild 6 och 7).

Hur ger jag mig själv injektionen?

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

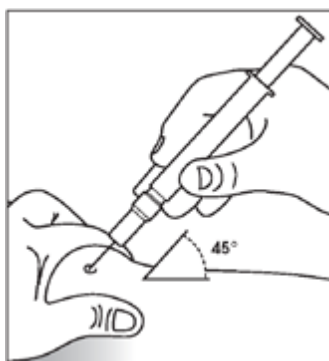
Bild 5



Förfylld spruta utan nålskydd

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

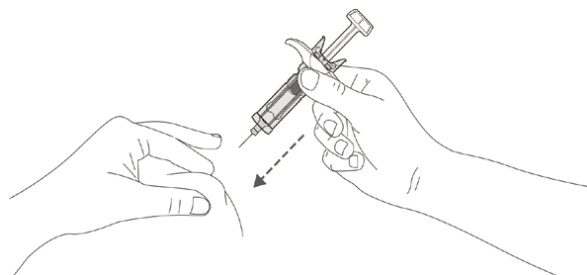
Bild 6



Förfylld spruta med nålskydd

- Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat.
- Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
- Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.

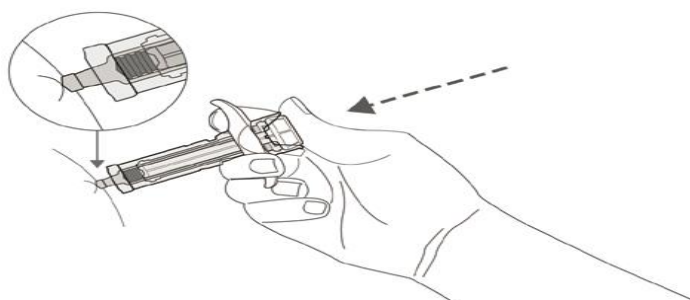
Bild 7



Steg 4: Injektion

- Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom (se bild 8). Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad.

Bild 8



Steg 5: Nålskydd

Säkerhetssystemet aktiveras så snart kolven är helt nedtryckt:

- Håll sprutan stilla och lyft långsamt upp tummen från kolvens huvud.
- Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se bild 9).

Bild 9



Kom ihåg

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

Kassering av använda sprutor

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

Om du använt för stor mängd av Accofil

Öka inte den dos läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat mer Accofil än du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Om du har glömt en injektion, eller injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för missade doser.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker ut från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

- om du har en kombination av några av följande symtom: feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klubbig eller svettig hud.

Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.

En vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplanterat-mot-värdsjukdom (GvHD)

förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symptom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter ges, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

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

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

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

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 00 personer):

- ökning av vita blodkroppar
- allergisk reaktion (överkänslighet)

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 00 personer):

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En förfylld spruta innehåller 70 ME (700 mikrogram) filgrastim i 0,73 ml, motsvarande 0,96 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är koncentrerad ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Accofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,73 ml lösning.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / 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

Denna bipacksedel godkändes senast:

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 48 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 48 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

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

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

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

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

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

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

Efter spädning

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 30 timmar vid 25 °C ± 2 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck ned kolven och **tryck ordentligt** vid slutet av injektionen för att säkerställa att sprutan är helt tom. Håll fast huden ordentligt tills injektionen är avslutad. Håll sprutan stilla och lyft långsamt tummen från kolvens huvud. Kolven följer med tummen uppåt och fjädern drar tillbaka nålen från injektionsstället, in i nålskyddet.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Använd inte en förfylld spruta om den har tappats på en hård yta.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar