

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner enheder (ME)/300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml) injektions- og infusionsvæske, opløsning.

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Koncentrat til infusionsopløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Accofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni. Accofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Accofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Accofil er indiceret til at øge neutrofiltallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Accofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

### 4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Accofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring med behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurene for mobilisering og afelese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for

dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

#### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Accofil skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier blev en subkutan dosis på 230 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med filgrastim skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukæmi forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter, at behandlingen med filgrastim var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med filgrastim før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

#### *Patienter, der får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis filgrastim skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige filgrastimdosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Neutrofiltal	Filgrastimdosisjustering
> 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Derefter, hvis ANC forbliver > 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér filgrastim
Hvis ANC falder til < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l under behandlingen, skal filgrastimdosis igen øges i henhold til ovenstående skema	

ANC = absolut neutrofiltal

#### *Til mobilisering af PBPC hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablative behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation*

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 på hinanden følgende dage, når filgrastim anvendes alene. Timing af leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafereser. Filgrastimdoseringsen skal fortsætte indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l til > 5,0 × 10<sup>9</sup>/l. Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafereser.

#### *PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation*

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation, skal der gives 1,0 ME (10

µg)/kg/dag i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukaferese skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.

### Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

#### *Medfødt neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

#### *Idiopatisk eller cyklisk neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

#### *Dosisjusteringer*

Filgrastim skal gives dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end  $1,5 \times 10^9/l$ . Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at opretholde et tilfredstillende neutrofiltal. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser  $\leq 24$  µg/kg/dag. Langtidssikkerheden af behandling med filgrastim i doser over 24 µg/kg/dag hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

### Patienter med hiv-infektion

#### *Revertering af neutropeni*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag med titrering op til højst 0,4 ME (4 µg)/kg/dag indtil en normalt neutrofiltal er opnået og kan opretholdes ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier responderede mere end 90 % af patienterne på disse doser og opnåede revertering af neutropeni på 2 dage (median).

I et lille antal patienter (< 10 %), var doser på op til 1,0 MU (10 µg)/kg/dag nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

#### *Vedligeholdelse af normalt neutrofiltal*

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofiltal fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME(300 µg)/dag hver anden dag. For at opretholde et neutrofiltal  $> 2,0 \times 10^9/l$  kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME(300 µg)/dag i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  med en median doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  kan langtidsbehandling være nødvendig.

### Særlige populationer ~~Eldre~~

I kliniske forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosis ikke gives.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.

#### *Pædiatrisk brug ved svær kronisk neutropeni (SCN) og/eller cancer*

65 procent af de patienter, der blev undersøgt i SCN-forsøgsprogrammet, var under 18 år. Der var en klar behandlingseffekt hos patienter i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

#### Administration

##### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 5 % glukoseopløsning indgivet over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med administration af en enkeltdosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med administration af multiple doser er uklar. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

##### *Til patienter, der får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Filgrastim kan gives som en intravenøs infusion over 30 minutter eller 24 timer, eller gives som en subkutan, kontinuerlig infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes i 20 ml 5 % glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

##### Til mobilisering af PBPC hos patienter, der får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene:*

Filgrastim kan gives som en 24-timers subkutan kontinuerlig infusion eller som en subkutan injektion. Ved infusion skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi*

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

##### *Til mobilisering af PBPC hos raske donorer før alloge PBPC-transplantation*

Filgrastim skal gives ved subkutan injektion.

##### *Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)*

Ved medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni, skal filgrastim gives som subkutan injektion.

##### *Patienter med hiv-infektion*

Revertering af neutropeni og vedligeholdelse af normale neutrofiltal: filgrastim skal gives som subkutan injektion.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

##### Særlige advarsler og forsigtighedsregler på tværs af indikationer

##### *Overfølsomhed*

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første

eller efterfølgende behandlinger, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

#### *Pulmonale bivirkninger*

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Filgrastim skal seponeres og en passende behandling gives.

#### *Glomerulonefritis*

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Monitorering med urinalyser anbefales.

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter administration af granulocytkoloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom, bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8).

#### *Splenomegali og miltruptur*

Der er generelt indberettet asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Miltstørrelsen skal derfor monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen. Det har vist sig, at dosisreduktioner af Filgrastim bremser eller standser udviklingen af miltsvulst hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

#### *Malign cellevækst*

Granulocytkolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro* og lignende virkning kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

#### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi*

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blastransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

#### *Akut myeloid leukæmi*

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

#### *Trombocytopeni*

Der er blevet indberettet trombocytopeni hos patienter, der fik filgrastim. Trombocytallet skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis skal overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocytaltal på  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### *Leukocytose*

Der er blevet observeret leukocytaltal på  $100 \times 10^9/l$  eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Der er ikke indberettet

bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocytælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger  $50 \times 10^9/l$  efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocytallet stiger til  $70 \times 10^9/l$ .

#### *Immunogenicitet*

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Hyppigheden af antistofdannelse mod filgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer optræder, som det kan forventes med alle biologiske lægemidler, men for nuværende har de ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

#### *Aortitis*

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

### **Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter**

#### *Særlige forsigtighedsregler hos patienter med seglcelletræk og seglcelleanæmi*

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved brug af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Læger skal udvise forsigtighed, når de ordinerer filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

#### *Osteoporose*

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

### **Særlige forsigtighedsregler for cancerpatienter**

Filgrastim bør ikke bruges til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastlagte doseringsregimer.

#### *Risici forbundet med øgede doser kemoterapi*

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutika).

#### *Kemoterapis effekt på erythrocytter og trombocytter*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

#### *Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter*

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel, sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter. Der er ikke observeret en

tilsvarende forbindelse mellem filgrastim og MDS/AML. Bryst- og lungecancerpatienter skal dog alligevel overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloide progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler og resulterer i forhøjede neutrofilital. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære lidelser, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

##### *Mobilisering*

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34<sup>+</sup> celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

##### *Tidligere eksponering over for cytotoxiske stoffer*

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytostatika er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virkningsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

##### *Vurdering af udbyttet af progenitorceller*

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34<sup>+</sup> celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, skal tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34<sup>+</sup> celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.



Anbefalingen af en minimumshøst på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

#### Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige egnedskriterier for stamcelledonation med særlig opmærksomhed rettet mod hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme. Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$ ) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocyttal  $< 50 \times 10^9/l$ , som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulationsbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter. Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC, skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

#### Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

#### Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke indgives til patienter med alvorlig kongenit neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

##### *Blodcelletal*

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

##### *Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom*

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocyttælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med

regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindelig, og proteinuri forekom hos et lille antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinalyser for at monitorere disse hændelser.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

##### *Blodcelletal*

Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofiltallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

##### *Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

##### *Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression*

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks. *Mycobacterium avium* eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

#### Alle patienter

Accofil indeholder sorbitol (E420). Må ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.

Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage svære allergiske reaktioner.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Hos kaniner er der observeret et øget tab af embryoner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering og samtidig maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, hvor der er påvist passage af filgrastim gennem placenta.

Filgrastim frarådes under graviditet.

### Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal afbrydes/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Accofil påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan opstå svimmelhed efter administration af Accofil (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger, der kan opstå under behandling med Filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel lungebetændelse og ARDS), kapillær lækagesyndrom, alvorlig splenomegali og miltruptyr, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogen knoglemarvstransmission eller mobilisering af perifere blodstamceller og seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitet, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg hos

kræftpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % af patienterne.

#### Skematisk oversigt over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvens data:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $<1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Sepsis Bronchitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni Anæmi <sup>c</sup>	Splenomegali <sup>a</sup> Nedsat hæmoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup> Miltruptur	Miltruptur <sup>a</sup> Seglcellekrise <sup>a</sup>
<b>Immunsystemet</b>			<i>Graft versus host</i> -sygdom <sup>b</sup> Overfølsomhed <sup>a</sup> Lægemiddelovertfølsomhed	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Nedsat appetit <sup>a</sup> Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Fald i blodsukker Pseudopodagra <sup>b</sup> (Pyrofosfatartropati) Væskevolumenforstyrrelser
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Insomni		
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine <sup>a</sup>	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypotension Hypertension	Veno-okklusiv sygdom <sup>d</sup>	Kapillær lækagesyndrom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Hæmoptyse <sup>c</sup> Dyspnø Hoste <sup>a</sup> Orofaryngeale smerter <sup>a</sup> Epitaxis	Akut respiratorisk distress syndrom <sup>a</sup> Respirationssvigt <sup>a</sup> Lungeødem <sup>a</sup> Interstitiel lungesygdom <sup>a</sup> Lungeinfiltration <sup>a</sup> Lungeblødning Hypoxi	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Diarré <sup>a,c</sup> Opkastning <sup>a,c</sup>	Forstoppelse <sup>c</sup> Orale smerter		

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
	Kvalme <sup>a</sup>			
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjet basisk fosfatase i blodet Hepatomegali	Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet aspartataminotransferase	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alopeci <sup>a</sup>	Udslæt <sup>a</sup> Erytem	Maculopapulært udslæt	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) Kutan vaskulitis <sup>a</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskel- og ledsmerter <sup>c</sup>	Muskelkramp er	Osteoporose	Fald i knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
<b>Nyrer og urinveje</b>		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Urinanomali Glomerulonefritis
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationen på administrationsstedet</b>	Træthed <sup>a</sup> Slimhindebetændelse <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup> Asteni <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Utilpashed <sup>c</sup> Perifert ødem <sup>c</sup>	Reaktion på injektionsstedet	
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Transfusionsreaktion <sup>c</sup>		

<sup>a</sup>Se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>b</sup>Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og ledsmerter, muskel- og ledsmerter i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup>Bivirkninger med højere forekomst hos Filgrastim-patienter sammenlignet med placebo og associeret med følgerne af den underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *GvHD*

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, som fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækagesyndrom ved brug af granulocytokoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, som fik flere kemoterapipræparater eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

#### *Sweets syndrom*

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Pulmonale bivirkninger*

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til

respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

#### *Splenomegali og miltruptur*

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhed*

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret overfølsomhedslignende reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Generelt sås indberetningerne hyppigere efter iv.-administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

#### *Kutan vaskulitis*

Der er indberettet kutan vaskulitis hos patienter, der blev behandlet med Filgrastim. Vasculitismekanismen hos patienter, der får Filgrastim, er ukendt. Ved langvarig brug er der indberettet kutan vaskulitis hos 2 % af SCN-patienterne.

#### *Pseudogout (pyrofosfatartropati )*

Der er blevet indberettet pseudopodagra (pyrofosfatartropati) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Leukocytose*

Der blev observeret leukocytose (leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$ ) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$ ) efter filgrastim og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende blev rapporteret, var muskel- og ledsmerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Data er utilstrækkelige til at evaluere anvendelse af filgrastim hos børn yderligere.

#### Andre særlige populationer

##### *Geriatrisk anvendelse*

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne ( $> 18$  år) patienter i cytotoxisk kemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af Accofil til geriatriske patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Accofil.

##### *Pædiatriske patienter med SCN*

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som fik kronisk behandling med filgrastim.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Virkningerne efter overdosering af Accofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

## 5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Accofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytaltallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i det perifere blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske komplikationer og behovet for trombocytttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

<b>Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM</b>
---

efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
Publikation	Studieperiode	Antal	Akut grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	BRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

<sup>b</sup> Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

### Anvendelse af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogene transplantation med PBPC.

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofiltal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektioner og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med hiv-infektion opretholder et normalt neutrofiltal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive lægemidler. Der er ikke tegn på, at patienter med hiv-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget hiv-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8-16 timer.

### Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af Accofil i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige eliminationshalveringstider.

### Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det administreres intravenøst eller subkutan.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**



Filgrastim blev undersøgt i toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder leukocytstigning, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt hos rotter og kaniner. Intravenøs administration (80 µg/kg/dag) af filgrastim til kaniner under organogenese var toksisk for moderen, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastimpræparat, der ligner Accofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternelt toksisk dosis, der svarer til en systemisk eksponering på ca. 50-90 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (*no observed adverse effect level*) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på ca. 3-5 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternal eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Afkom af rotter, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og i laktationsperioden, udviste forsinkelse i eksternt differentiering og væksthæmning ( $\geq 20$  µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsrate (100 µg/kg/dag).

Der blev ikke observeret nogen indvirkning af filgrastim på han- eller hunrotters fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Iseddikesyre  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Accofil må ikke fortyndes med natriumchloridopløsninger.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glucose-infusionsvæske, opløsning (se pkt.6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre præparater end dem, der er anført under pkt.6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Accofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 48 timer, eller hvis opløsningen fryses mere end en gang, må Accofil IKKE anvendes.

Inden for opbevaringstiden og ved ambulant brug kan patienterne tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25°C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må overstige 30 timer ved  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type-I-glas fyldte injektionssprøjter med en permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (se pkt. 4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske.

Hver pakning indeholdende 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanylebeskytter og spritserviet(ter). De pakninger uden blisterer for injektionssprøjter uden kanylebeskytter. Blisterpakninger indeholder injektionssprøjter med fortil monteret kanylebeskytter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis påkrævet kan Accofil fortyndes i 5 % glucose. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Accofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucoseopløsning er Accofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

### Brug af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre stikskader. Det påvirker ikke injektionssprøjtes normale funktion. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført. Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført. Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren.

### Brug af den fyldte injektionssprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18.09.2014  
Dato for seneste fornyelse: 12. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner enheder (ME)/280 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml) injektions- eller infusionsvæske, opløsning.

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Koncentrat til infusionsopløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Accofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni.

Accofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Accofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Accofil er indiceret til at øge neutrofiltallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne, med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Accofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

### 4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Accofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring med behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurene for mobilisering og afelese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for

dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

#### Dosering *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Accofil skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier blev en subkutan dosis på 230 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med filgrastim skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukæmi forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter, at behandlingen med filgrastim var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med filgrastim før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

#### *Patienter, der får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis filgrastim skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige filgrastimdosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Neutrofiltal	Filgrastimdosisjustering
> $1,0 \times 10^9/l$ i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Derefter, hvis ANC forbliver > $1,0 \times 10^9/l$ i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér filgrastim
Hvis ANC falder til < $1,0 \times 10^9/l$ under behandlingen, skal filgrastimdosis igen øges i henhold til ovenstående skema	

ANC = absolut neutrofiltal

#### *Til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC) hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation*

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 på hinanden følgende dage, når filgrastim anvendes alene. Timing af leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafereser. Filgrastimdoseringen skal fortsætte indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra <  $0,5 \times 10^9/l$  til >  $5,0 \times 10^9/l$ . Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafereser.

#### *PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation*

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation, skal der gives 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukaferese skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.

## Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

### *Medfødt neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

### *Idiopatisk eller cyklisk neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

### *Dosisjusteringer*

Filgrastim skal gives dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end  $1,5 \times 10^9/l$ . Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at opretholde et tilfredsstillende neutrofiltal. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser  $\leq 24 \mu g/kg/dag$ . Langtidssikkerheden af behandling med filgrastim i doser over  $24 \mu g/kg/dag$  hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

## Patienter med hiv-infektion

### *Revertering af neutropeni*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag med titrering op til højst 0,4 ME (4 µg)/kg/dag indtil en normal neutrofiltal er opnået og kan opretholdes ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier, responderede mere end 90 % af patienterne på disse doser og opnåede en revertering af neutropeni på 2 dage (median).

I et lille antal patienter (< 10 %), var doser på op til 1,0 ME (10 µg)/kg/dag nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

### *Vedligeholdelse af normalt neutrofiltal*

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofiltal fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME (300 µg)/dag hver anden dag. For at opretholde et neutrofiltal  $> 2,0 \times 10^9/l$  kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME (300 µg)/dag i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  med en median doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  kan langtidsbehandling være nødvendig.

## Særlige populationer

*Eldre*  
I kliniske forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosis ikke gives.

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.

### *Pædiatrisk brug ved svær kronisk neutropeni (SCN) og/eller cancer*

65 procent af de patienter, der blev undersøgt i SCN-forsøgsprogrammet var under 18 år. Der var en klar behandlingseffekt hos patienter i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er

sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

### Administration

#### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 5 % glukoseopløsning indgivet over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med administration af en enkelt dosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med administration af multiple doser er uklart. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

#### *Til patienter, der får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Filgrastim kan gives som en intravenøs infusion over 30 minutter eller 24 timer, eller gives som en subkutan, kontinuerlig infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes i 20 ml 5 % glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

#### Til mobilisering af PBPC hos patienter, der får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene*

Filgrastim kan gives som en 24-timers subkutan kontinuerlig infusion eller som en subkutan injektion. Ved infusion skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi*

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

##### *Til mobilisering af PBPC hos raske donorer før alloge PBPC-transplantation*

Filgrastim skal gives ved subkutan injektion.

##### *Hos patienter med svær, kronisk neutropeni (SCN)*

Medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni skal filgrastim gives som subkutan injektion.

##### *Patienter med hiv-infektion*

Revertering af neutropeni og vedligeholdelse af normale neutrofiler: filgrastim skal gives som subkutan injektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres

#### Særlige advarsler og forsigtighedsregler på tværs af indikationer

##### *Overfølsomhed*

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første eller efterfølgende behandling, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

### *Immunogenicitet*

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Hyppigheden af antistofdannelse mod filgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer optræder, som det kan forventes med alle biologiske lægemidler, men for nuværende har de ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

### *Aortitis*

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med akut myeloid leukæmi (AML)

#### *Malign cellevækst*

Granulocytkolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

#### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi*

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blasttransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

#### *Akut myeloid leukæmi*

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

#### *Trombocytopeni*

Der er blevet indberettet trombocytopeni hos patienter, der fik filgrastim. Trombocytallet skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis skal overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocytaltal på  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### *Andre særlige forsigtighedsregler*

#### *Osteoporose*

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

#### *Pulmonale bivirkninger*

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Filgrastim skal seponeres og en passende behandling gives.

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter administration af granulocytkoloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8)



### *Glomerulonefritis*

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim.

Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim.

Monitorering med urinalyser anbefales.

### Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

#### *Splenomegali og miltruptur*

Der er generelt indberettet asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Miltstørrelsen skal derfor monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen. Patienter i behandling med filgrastim, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen, skal undersøges for forstørret milt eller miltruptur. Det har vist sig, at dosisreduktioner af Filgrastim bremser eller standser udviklingen af miltsvulst hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

#### *Leukocytose*

Der er blevet observeret leukocytal på  $100 \times 10^9/l$  eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Der er ikke indberettet bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocyttælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger  $50 \times 10^9/l$  efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocytallet stiger til  $70 \times 10^9/l$ .

### Særlige forsigtighedsregler for cancerpatienter

Filgrastim bør ikke bruges til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastlagte doseringsregimer.

#### *Risici forbundet med øgede doser kemoterapi*

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutika).

#### *Kemoterapis effekt på erythrocytter og trombocytter*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

#### *Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter*

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel, sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter. Der er ikke observeret en tilsvarende forbindelse mellem filgrastim og MDS/AML. Bryst- og lungecancerpatienter skal dog alligevel overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

## *Andre særlige forsigtighedsregler*

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloid progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler, og resulterer i forhøjede neutrofilital. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære lidelser, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt.4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

## Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

### *Mobilisering*

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34<sup>+</sup> celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

### *Tidligere eksponering over for cytotoxiske stoffer*

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytostatika er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virkningsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

### *Vurdering af udbyttet af progenitorceller*

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34<sup>+</sup> celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, skal tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34<sup>+</sup> celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at

kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

#### Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige egnedetskriterier for stamcelledonation med særlig opmærksomhed rettet mod hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme. Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocytal  $< 100 \times 10^9/l$ ) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocytal  $< 50 \times 10^9/l$ , som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocytal  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulationsbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter. Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

#### Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

#### Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke gives til patienter med alvorlig kongenit neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

##### *Blodcelletal*

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

##### *Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom*

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocytælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormiteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

##### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindelig, og proteinuri forekom hos et lille antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinalyser for at monitorere disse hændelser.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

##### *Blodcelletal*

Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofiltallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

##### *Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

##### *Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression*

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks. *Mycobacterium avium* eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

##### *Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter*

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med seglcelletræk og seglcelleanæmi

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved brug af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Læger skal udvise forsigtighed, når de ordinerer filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

#### Alle patienter

Accofil indeholder sorbitol (E420). Må ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.

Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det

væsentlige natriumfrit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage svære allergiske reaktioner.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Hos kaniner blev der observeret et øget tab af embryoner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering og samtidig maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, hvor der er påvist passage af filgrastim gennem placenta.

Filgrastim frarådes under graviditet.

##### Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal afbrydes/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Accofil påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan opstå svimmelhed efter administration af Accofil (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger, der kan opstå under behandling med Filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel lungebetændelse og ARDS), kapillær lækagesyndrom, alvorlig splenomegali og miltruftur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogen knoglemarvstransmission eller

mobilisering af perifere blodstamceller og seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitet, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg hos kræftpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % af patienterne.

#### Skematisk oversigt over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvens data:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $<1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Sepsis Bronchitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni Anæmi <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Nedsat hæmoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup> Miltruptur	Miltruptur <sup>a</sup> Seglcellekrise <sup>a</sup>
<b>Immunsystemet</b>			Graft versus host-sygdom <sup>b</sup> Overfølsomhed <sup>a</sup> Lægemiddeloverfølsomhed	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Nedsat appetit <sup>a</sup> Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Fald i blodsukker Pseudopodagra <sup>b</sup> (Pyrofosfatartropati) Væskevolumen forstyrrelser
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Insomni		
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine <sup>a</sup>	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypotension Hypertension	Veno-okklusiv sygdom <sup>d</sup>	Kapillær lækagesyndrom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Hæmoptyse <sup>c</sup> Dyspnø Hoste <sup>a</sup> Orofaryngea	Akut respiratorisk distress syndrom <sup>a</sup>	

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
		le smerter <sup>a</sup> Epitaxis	Respirationssvigt <sup>a</sup> Lungeødem <sup>a</sup> Interstitiel lungesygdom <sup>a</sup> Lungeinfiltration <sup>a</sup> Lungeblødning Hypoxi	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Diarré <sup>a,e</sup> Opkastning <sup>a,e</sup> Kvalme <sup>a</sup>	Forstoppelse <sup>e</sup> Orale smerter		
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjet basisk fosfatase i blodet Hepatomegali	Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet aspartataminotransferase	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alopeeci <sup>a</sup>	Udslæt <sup>a</sup> Erytem	Maculopapulært udslæt	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) Kutan vaskulitis <sup>a</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskel- og ledsmerter <sup>c</sup>	Muskelkramper	Osteoporose	Fald i knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
<b>Nyrer og urinveje</b>		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Urinanomali Glomerulonefritis
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed <sup>a</sup> Slimhindebetændelse <sup>a</sup> Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup> Asteni <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Utilpashed <sup>e</sup> Perifert ødem <sup>e</sup>	Reaktion på injektionsstedet	
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Transfusionsreaktion <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Se pkt 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>b</sup>Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og ledsmerter, muskel- og ledsmerter i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup>Bivirkninger med højere forekomst hos Filgrastim-patienter sammenlignet med placebo og associeret med følgerne af den underliggende malignitet eller cytotoxisk

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *GvHD*

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, som fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

### *Kapillær lækagesyndrom*

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækagesyndrom ved brug af granulocytkoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, som fik flere kemoterapipræparater eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

### *Sweets syndrom*

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med filgrastim.

### *Pulmonale bivirkninger*

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

### *Splenomegali og miltruptur*

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur med frekvensen ”ikke almindelig” efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

### *Overfølsomhed*

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret overfølsomhedslignende reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Generelt sås indberetningerne hyppigere efter iv.-administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

### *Kutan vaskulitis*

Der er indberettet kutan vaskulitis hos patienter, der blev behandlet med Filgrastim. Vasculitismekanismen hos patienter, der får Filgrastim, er ukendt. Ved langvarig brug er der indberettet kutan vaskulitis hos 2 % af SCN-patienterne.

### *Pseudogout (pyrofosfatartropati)*

Der er blevet indberettet pseudopodagra (pyrofosfatartropati) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

### *Leukocytose*

Der blev observeret leukocytose (leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$ ) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$ ) efter filgrastim og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i Filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende blev rapporteret, var muskel- og ledsmerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Data er utilstrækkelige til at evaluere anvendelse af filgrastim hos børn yderligere.



## Andre særlige befolkningsgrupper

### *Geriatrisk anvendelse*

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne (> 18 år) patienter i cytotoxisk kemoterapi og klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af Accofil til geriatriske patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Accofil.

### *Pædiatriske patienter med SCN*

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som fik kronisk behandling med filgrastim.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det **nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

## **4.9 Overdosering**

Virkningerne efter overdosering af Accofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

## **5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Accofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytaltallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn, og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i det perifere blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske

komplikationer og behovet for trombocyttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

<b>Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation</b>					
<b>Publikation</b>	<b>Studieperiode</b>	<b>Antal</b>	<b>Akut grad II-IV GvHD</b>	<b>Kronisk GvHD</b>	<b>BRM</b>
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

<sup>b</sup> Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

*Anvendelsen af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogen transplantation med PBPC.*

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofilantal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektion og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med hiv-infektion opretholder et normalt neutrofilantal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive lægemidler. Der er ikke tegn på, at patienter med hiv-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget hiv-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser, forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i

8-16 timer.

#### Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

#### Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger første ordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af Accofil i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige eliminationshalveringstider.

#### Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det administreres intravenøst eller subkutant.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Filgrastim blev undersøgt i toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder leukocytstigning, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt hos rotter og kaniner. Intravenøs administration (80 µg/kg/dag) af filgrastim til kaniner under organogenese var toksisk for moderen, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastimpræparat, der ligner Accofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternelt toksisk dosis, der svarer til en systemisk eksponering på ca. 50-90 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (*no observed adverse effect level*) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på ca. 3-5 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternal eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Afkom af rotter, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og i laktationsperioden, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og væksthæmning ( $\geq 20$  µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsrate (100 µg/kg/dag).

Der blev ikke observeret nogen indvirkning af filgrastim på han- eller hunrotters fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Iseddikesyre  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Accofil må ikke fortyndes med natriumchloridopløsninger.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glucose-infusionsvæske, opløsning (se pkt.6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre præparater end dem, der er anført under pkt.6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Accofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 48 timer, eller hvis opløsningen fryses mere end en gang, må Accofil IKKE anvendes.

Inden for opbevaringstiden og ved ambulant brug kan patienterne tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25°C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type-I-glas fyldte injektionssprøjter er fremstillet med en permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (se pkt.4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske.

Hver pakning indeholdende 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanylebeskytter og spritserviet(ter). De pakninger uden blisterer for injektionssprøjter uden kanylebeskytter. Blisterpakninger indeholder injektionssprøjter med fortil monteret kanylebeskytter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvis påkrævet kan Accofil fortyndes i 5 % glucose. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Accofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucoseopløsning er Accofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

#### Brug af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre stikskader. Det påvirker ikke injektionssprøjtes normale funktion. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført. Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført. Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren.

#### Brug af den fyldte injektionssprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18.09.2014  
Dato for seneste fornyelse: 12. juni 2019

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 12 millioner enheder (ME)/120 mikrogram filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml) injektions- eller infusionsvæske, opløsning.

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Koncentrat til infusionsopløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Accofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign sygdom (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni. Accofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Accofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Accofil er indiceret til at øge neutrofiltallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Accofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

### 4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Accofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring med behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurerne for mobilisering og afelese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for

dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

Accofil 12 ME/0,2 ml fyldt injektionssprøjte er specielt designet til at tillade administration af doser, der er lig med eller mindre end 12 ME til pædiatriske patienter. Injektionssprøjten har gradueringsmærker (større gradueringer ved 0,1 ml og mindre gradueringer ved 0,025 ml op til 1,0 ml), som er nødvendige for nøjagtig dosisafmåling af Accofil lig med eller mindre end 12 ME for at imødekomme individuelle doseringskrav hos pædiatriske patienter.

### Dosering

#### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Accofil skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier blev en subkutan dosis på 230 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med filgrastim skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukæmier forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter, at behandlingen med filgrastim var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med filgrastim før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

#### *Patienter, der får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis filgrastim skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige filgrastimdosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Neutrofiltal	Filgrastimdosisjustering
> 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Derefter, hvis ANC forbliver > 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér filgrastim
Hvis ANC falder til < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l under behandlingen, skal filgrastimdosis igen øges i henhold til ovenstående skema	

ANC = absolut neutrofiltal

#### *Til mobilisering af PBPC hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablative behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation*

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 på hinanden følgende dage, når filgrastim anvendes alene. Timing af leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafereser. Filgrastimdoseringen skal fortsætte indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l til >

$5,0 \times 10^9/l$ . Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafereser.

#### *PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation*

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation, skal der gives 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukaferese skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.

#### Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

##### *Medfødt neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

##### *Idiopatisk eller cyklisk neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

##### *Dosisjusteringer*

Filgrastim skal gives dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end  $1,5 \times 10^9/l$ . Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at opretholde et tilfredstillende neutrofiltal. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser  $\leq 24$  µg/kg/dag. Langtidssikkerheden af behandling med filgrastim i doser over 24 µg/kg/dag hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

#### Patienter med hiv-infektion

##### *Revertering af neutropeni*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag med titrering op til højst 0,4 ME (4 µg)/kg/dag indtil en normalt neutrofiltal er opnået og kan opretholdes ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier responderede mere end 90 % af patienterne på disse doser og opnåede revertering af neutropeni på 2 dage (median).

I et lille antal patienter (< 10 %), var doser på op til 1,0 MU (10 µg)/kg/dag nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

##### *Vedligeholdelse af normalt neutrofiltal*

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofiltal fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME(300 µg)/dag hver anden dag. For at opretholde et neutrofiltal  $> 2,0 \times 10^9/l$  kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME(300 µg)/dag i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  med en median doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  kan langtidsbehandling være nødvendig.

#### Særlige populationer/Eldre

I kliniske forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosis ikke gives

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.



#### *Pædiatrisk brug ved svær kronisk neutropeni (SCN) og/eller cancer*

65 procent af de patienter, der blev undersøgt i SCN-forsøgsprogrammet, var under 18 år. Der var en klar behandlingseffekt hos patienter i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

#### Administration

##### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 5 % glukoseopløsning indgivet over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med administration af en enkeltdosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med administration af multiple doser er uklar. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

##### *Til patienter, der får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Filgrastim kan gives som en intravenøs infusion over 30 minutter eller 24 timer, eller gives som en subkutan, kontinuerlig infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes i 20 ml 5 % glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

##### Til mobilisering af PBPC hos patienter, der får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene:*

Filgrastim kan gives som en 24-timers subkutan kontinuerlig infusion eller som en subkutan injektion. Ved infusion skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi*

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

##### *Til mobilisering af PBPC hos raske donorer før alloge PBPC-transplantation*

Filgrastim skal gives ved subkutan injektion.

##### *Hos patienter med svær, kronisk neutropeni (SCN)*

Ved medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni, skal filgrastim gives som subkutan injektion.

##### *Patienter med hiv-infektion*

Revertering af neutropeni og vedligeholdelse af normale neutrofiltal: filgrastim skal gives som subkutan injektion.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

## Særlige advarsler og forsigtighedsregler på tværs af indikationer

### *Overfølsomhed*

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første eller efterfølgende behandlinger, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

### *Immunogenicitet*

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Hyppigheden af antistofdannelse mod filgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer optræder, som det kan forventes med alle biologiske lægemidler, men for nuværende har de ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

### *Aortitis*

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmarter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

### *Malign cellevækst*

Granulocytkolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro* og lignende virkning kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi*

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blastransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

### *Akut myeloid leukæmi*

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

### *Trombocytopeni*

Der er blevet indberettet trombocytopeni hos patienter, der fik filgrastim. Trombocyttallet skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis skal overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocyttal på  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### *Andre særlige forsigtighedsregler*

#### *Osteoporose*

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

#### *Pulmonale bivirkninger*

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Filgrastim skal seponeres og en passende behandling gives.

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter

administration af granulocytkoloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom, bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8).

#### *Glomerulonefritis*

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim.

Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim.

Monitorering med urinalyser anbefales.

#### Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

##### *Splenomegali og miltruptur*

Der er generelt indberettet asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Miltstørrelsen skal derfor monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen. Patienter i behandling med filgrastim, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen, skal undersøges for forstørret milt/miltruptur. Det har vist sig, at dosisreduktioner af Filgrastim bremser eller standser udviklingen af miltsvulst hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

##### *Leukocytose*

Der er blevet observeret leukocyttal på  $100 \times 10^9/l$  eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Der er ikke indberettet bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocyttælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocyttallet overstiger  $50 \times 10^9/l$  efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocyttallet stiger til  $70 \times 10^9/l$ .

#### Særlige forsigtighedsregler for cancerpatienter

Filgrastim bør ikke bruges til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastlagte doseringsregimer.

##### *Risici forbundet med øgede doser kemoterapi*

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutika).

##### *Kemoterapis effekt på erythrocytter og trombocytter*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocyttallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

##### *Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter*

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel,

sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter. Der er ikke observeret en tilsvarende forbindelse mellem filgrastim og MDS/AML. Bryst- og lungecancerpatienter skal dog alligevel overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloide progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler og resulterer i forhøjede neutrofilital. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære sygdomme, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

##### *Mobilisering*

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34<sup>+</sup> celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

##### *Tidligere eksponering over for cytotoxiske stoffer*

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytostatika er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virkningsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

##### *Vurdering af udbyttet af progenitorceller*

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34<sup>+</sup> celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, skal tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34<sup>+</sup> celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

#### Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige egnedetskriterier for stamcelledonation med særlig opmærksomhed rettet mod hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme. Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocytal  $< 100 \times 10^9/l$ ) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocytal  $< 50 \times 10^9/l$ , som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocytal  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulationsbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter. Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

#### Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

#### Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke gives til patienter med alvorlig kongenit neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

#### *Blodcelletal*

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

#### *Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom*

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocytælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil

prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindelig, og proteinuri forekom hos et lille antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinalyser for at monitorere disse hændelser.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

##### *Blodcelletal*

Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofiltallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

##### *Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

##### *Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression*

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks. *Mycobacterium avium* eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

##### *Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter*

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med seglcelletræk og seglcelleanæmi

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved brug af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi med filgrastim. Læger skal udvise forsigtighed, når de ordinerer filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

#### Alle patienter

Accofil indeholder sorbitol (E420). Må ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.

Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage svære allergiske reaktioner.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Hos kaniner er der observeret et øget tab af embryoner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering og samtidig maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, hvor der er påvist passage af filgrastim gennem placenta.

Filgrastim frarådes under graviditet.

##### Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal afbrydes/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Accofil påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan opstå svimmelhed efter administration af Accofil (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger, der kan opstå under behandling med Filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel lungebetændelse og ARDS), kapillær lækagesyndrom, alvorlig splenomegali og miltruptur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogen knoglemarvstransmission eller mobilisering af perifere blodstamceller og seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitet, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg hos kræftpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % af patienterne.

#### Skematisk oversigt over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed  
Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvens data:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $<1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Sepsis Bronchitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni Anæmi <sup>e</sup>	Splenomegali <sup>a</sup> Nedsat hæmoglobin <sup>e</sup>	Leukocytose <sup>a</sup> Miltruptur	Miltruptur <sup>a</sup> Seglcellekrise <sup>a</sup>
<b>Immunsystemet</b>			<i>Graft versus host-sygdom</i> <sup>b</sup> Overfølsomhed <sup>a</sup> Lægemiddeloverfølsomhed	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Nedsat appetit <sup>a</sup> Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Fald i blodsukker Pseudopodagra <sup>b</sup> (Pyrofosfatartropati) Væskevolumen forstyrrelser
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Insomni		
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine <sup>a</sup>	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypotension Hypertension	Veno-okklusiv sygdom <sup>d</sup>	Kapillær lækagesyndrom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Luftveje, thorax</b>		Hæmoptyse <sup>c</sup>	Akut respiratorisk	



MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<b>og mediastinum</b>		Dyspnø Hoste <sup>a</sup> Orofaryngeale smerter <sup>a</sup> Epitaxis	distress syndrom <sup>a</sup> Respirationssvigt <sup>a</sup> Lungeødem <sup>a</sup> Interstitiel lungesygdom <sup>a</sup> Lungeinfiltration <sup>a</sup> Lungeblødning Hypoxi	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Diarré <sup>a,c</sup> Opkastning <sup>a,c</sup> Kvalme <sup>a</sup>	Forstoppelse <sup>c</sup> Orale smerter		
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjet basisk fosfatase i blodet Hepatomegali	Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet aspartataminotransferase	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alopeci <sup>a</sup>	Udslæt <sup>a</sup> Erytem	Maculopapulært udslæt	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) Kutan vaskulitis <sup>a</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskel- og ledsmerter <sup>c</sup>	Muskelkramper	Osteoporose	Fald i knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
<b>Nyrer og urinveje</b>		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Urinanomali Glomerulonefritis
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed <sup>a</sup> Slimhindebetændelse <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup> Asteni <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Utilpashed <sup>c</sup> Perifert ødem <sup>c</sup>	Reaktion på injektionsstedet	
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Transfusionsreaktion <sup>c</sup>		

<sup>a</sup>Se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>b</sup>Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og ledsmerter, muskel- og ledsmerter i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup>Bivirkninger med højere forekomst hos Filgrastim-patienter sammenlignet med placebo og associeret med følgerne af den underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *GvHD*

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, som fik G-CSF efter allogen

knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækagesyndrom ved brug af granulocytkoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, som fik flere kemoterapipreparater eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

#### *Sweets syndrom*

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Pulmonale bivirkninger*

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

#### *Splenomegali og miltruptur*

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur med frekvensen "ikke almindelig" efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhed*

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret overfølsomhedslignende reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Generelt sås indberetningerne hyppigere efter iv.-administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

#### *Kutan vaskulitis*

Der er indberettet kutan vaskulitis hos patienter, der blev behandlet med Filgrastim. Vasculitismekanismen hos patienter, der får Filgrastim, er ukendt. Ved langvarig brug er der indberettet kutan vaskulitis hos 2 % af SCN-patienterne.

#### *Pseudogout (pyrofosfatartropati)*

Der er blevet indberettet pseudopodagra (pyrofosfatartropati) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Leukocytose*

Der blev observeret leukocytose (leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$ ) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$ ) efter filgrastim og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende blev rapporteret, var muskel- og ledsmerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Data er utilstrækkelige til at evaluere anvendelse af filgrastim hos børn yderligere.

#### Andre særlige befolkningsgrupper

##### *Geriatrisk anvendelse*

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne ( $> 18$  år) patienter i cytotoxisk kemoterapi, og klinisk erfaring har ikke

identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af Accofil til geriatrike patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Accofil.

#### *Pædiatriske patienter med SCN*

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som fik kronisk behandling med filgrastim.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Virkningerne efter overdosering af Accofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

## **5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Accofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i det perifere blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantationen. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske komplikationer og behovet for trombocytttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

<b>Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation</b>					
<b>Publikation</b>	<b>Studieperiode</b>	<b>Antal</b>	<b>Akut grad II-IV GvHD</b>	<b>Kronisk GvHD</b>	<b>BRM</b>
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

<sup>b</sup> Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

*Anvendelse af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogen transplantation med PBPC.*

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofilantal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektioner og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med hiv-infektion opretholder et normalt neutrofilantal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive lægemidler. Der er ikke tegn på, at patienter med hiv-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget hiv-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8-16 timer.

### Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af Accofil i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige eliminationshalveringstider.

### Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det administreres intravenøst eller subkutant.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Filgrastim blev undersøgt i toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder leukocytstigning, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt hos rotter og kaniner. Intravenøs administration (80 µg/kg/dag) af filgrastim til kaniner under organogenese var toksisk for moderen, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastimpræparat, der ligner Accofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternelt toksisk dosis, der svarer til en systemisk eksponering på ca. 50-90 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (*no observed adverse effect level*) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på ca. 3-5 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Afkom af rotter, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og i laktationsperioden, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og væksthæmning ( $\geq 20$  µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsrate (100 µg/kg/dag).

Der blev ikke observeret nogen indvirkning af filgrastim på han- eller hunrotters fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Iseddikesyre  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Accofil må ikke fortyndes med natriumchloridopløsninger.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glucose-infusionsvæske, opløsning (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre præparater end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.4 Opbevaringstid**

3 år.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Accofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 48 timer, eller hvis opløsningen fryses mere end en gang, må Accofil IKKE anvendes.

Inden for opbevaringstiden og ved ambulant brug kan patienterne tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25°C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type-I-glas fyldte injektionssprøjter med en permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (se pkt. 4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,2 ml injektionsvæske.

Hver pakning indeholdende 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanylebeskytter og spritserviet(ter). De pakninger uden blisterer for injektionssprøjter uden kanylebeskytter. Blisterpakninger indeholder injektionssprøjter med fortil monteret kanylebeskytter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis påkrævet kan Accofil fortyndes i 5 % glucose. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Accofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucoseopløsning er Accofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

### Brug af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre stikskader. Det påvirker ikke injektionssprøjtes normale funktion. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført. Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført. Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil

bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren.

Brug af den fyldte injektionssprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18.09.2014

Dato for seneste fornyelse: 12. juni 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 70 millioner enheder (ME)/700 mikrogram filgrastim i 0,73 ml (0,96 mg/ml) injektions- eller infusionsvæske, opløsning.

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Koncentrat til infusionsopløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Accofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni.

Accofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Accofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Accofil er indiceret til at øge neutrofiltallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne, med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Accofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

### 4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Accofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurerne for mobilisering og aferese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område,



og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

Accofil 70 ME/0,73 ml fyldt injektionssprøjte er specielt designet til at tillade administration af filgrastimdoser på 10 mikrogram/kg/dag til voksne patienter og minimerer således antallet af påkrævede administrationer med flere fyldte injektionssprøjter på 30 ME/0,5 ml og 48 ME/0,5 ml til nedenstående anvendelser:

- Mobilisering af ikke-kemoterapi-relaterede perifere blodprogenitorceller (PBPC) til autolog PBPC-transplantation
- PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi
- Til mobilisering af PBPC hos normale frivillige til anvendelse i allogen PBPC-transplantation
- Til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter i myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation

### Dosering

#### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Accofil skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier blev en subkutan dosis på 230 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med filgrastim skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukæmi forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter, at behandlingen med filgrastim var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med filgrastim før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

#### *Patienter, der får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis filgrastim skal administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige filgrastimdosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Neutrofiltal	Filgrastimdosisjustering
> $1,0 \times 10^9/l$ i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Derefter, hvis ANC forbliver > $1,0 \times 10^9/l$ i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér filgrastim
Hvis ANC falder til < $1,0 \times 10^9/l$ under behandlingen, skal filgrastimdosis igen øges i henhold til ovenstående skema	

ANC = absolut neutrofiltal

#### *Til mobilisering af PBPC hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablative behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation*

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 på hinanden følgende dage, når filgrastim anvendes alene. Timing af leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafereser.

Filgrastimdoseringsen skal fortsætte indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra  $< 0,5 \times 10^9/l$  til  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafereser.

#### *PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation*

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation, skal der gives 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukaferese skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens legemsvægt.

#### Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

##### *Medfødt neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

##### *Idiopatisk eller cyklisk neutropeni*

Den anbefalede startdosis er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

##### *Dosisjusteringer*

Filgrastim skal gives dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end  $1,5 \times 10^9/l$ . Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at opretholde et tilfredstillende neutrofiltal. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser  $\leq 24$  µg/kg/dag. Langtidssikkerheden af behandling med filgrastim i doser over 24 µg/kg/dag hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

#### Patienter med hiv-infektion

##### *Revertering af neutropeni*

Den anbefalede filgrastimstartdosis er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag med titrering op til højst 0,4 ME (4 µg)/kg/dag indtil en normal neutrofiltal er opnået og kan opretholdes ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier, responderede mere end 90 % af patienterne på disse doser og opnåede en revertering af neutropeni på 2 dage (median). I et lille antal patienter ( $< 10$  %), var doser på op til 1,0 ME (10 µg)/kg/dag nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

##### *Vedligeholdelse af normalt neutrofiltal*

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofiltal fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME (300 µg)/dag hver anden dag. For at opretholde et neutrofiltal  $> 2,0 \times 10^9/l$  kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME (300 µg)/dag i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  med en median doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  kan langtidsbehandling være nødvendig.

#### Særlige populationer/Eldre

I kliniske forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosis ikke gives.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.

#### *Pædiatrisk brug ved svær kronisk neutropeni (SCN) og/eller cancer*

65 procent af de patienter, der blev undersøgt i SCN-forsøgsprogrammet var under 18 år. Der var en klar behandlingseffekt hos patienter i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

#### Administration

##### *Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning*

Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 5 % glukoseopløsning indgivet over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med administration af en enkeltdosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med administration af multiple doser er uklar. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

##### *Til patienter, der får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation*

Filgrastim kan gives som en intravenøs infusion over 30 minutter 24 timer, eller gives som en subkutan, kontinuerlig infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes i 20 ml 5 % glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

##### Til mobilisering af PBPC hos patienter, der får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene*

Filgrastim kan gives som en 24-timers subkutan kontinuerlig infusion eller som en subkutan injektion. Ved infusion skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi*

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

##### *Til mobilisering af PBPC hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation*

Filgrastim skal gives ved subkutan injektion.

##### *Hos patienter med svær, kronisk neutropeni (SCN)*

Ved medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni skal filgrastim gives som subkutan injektion.

##### *Patienter med hiv-infektion*

Revertering af neutropeni og vedligeholdelse af normale neutrofiltal: filgrastim skal gives som subkutan injektion.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Særlige advarsler og forsigtighedsregler på tværs af indikationer

#### *Overfølsomhed*

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første eller efterfølgende behandlinger, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

#### *Immunogenicitet*

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Hyppigheden af antistofdannelse mod filgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer optræder, som det kan forventes med alle biologiske lægemidler, men for nuværende har de ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

#### *Aortitis*

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

#### *Malign cellevækst*

Granulocytkolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

#### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi*

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blastransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

#### *Akut myeloid leukæmi*

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

#### *Trombocytopeni*

Der er blevet indberettet trombocytopeni hos patienter, der fik filgrastim. Trombocyttallet skal monitoreres nøje, især for de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis skal overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocyttal på  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### *Andre særlige forsigtighedsregler*

#### *Osteoporose*

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

#### *Pulmonale bivirkninger*

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere

risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). I disse tilfælde skal filgrastim seponeres og en passende behandling gives.

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter administration af granulocytkoloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8)

#### *Glomerulonefritis*

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Monitorering med urinalyser anbefales.

#### Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

##### *Splenomegali og miltruftur*

Der er generelt indberettet asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruftur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruftur var dødelige. Miltstørrelsen skal derfor monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruftur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen. Patienter i behandling med filgrastim, der fortæller om øvre venstre abdominale smerter og/eller smerter yderst på skulderen, skal undersøges for forstørret milt eller miltruftur. Det har vist sig, at dosisreduktioner af Filgrastim bremser eller standser udviklingen af miltsvulst hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

##### *Leukocytose*

Der er blevet observeret leukocyttal på  $100 \times 10^9/l$  eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Der er ikke indberettet bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocyttælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocyttallet overstiger  $50 \times 10^9/l$  efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocyttallet stiger til  $70 \times 10^9/l$ .

#### Særlige forsigtighedsregler for cancerpatienter

Filgrastim bør ikke bruges til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastlagte doseringsregimer.

##### *Risici forbundet med øgede doser kemoterapi*

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutika).

##### *Kemoterapis effekt på erythrocytter og trombocytter*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocyttallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

#### *Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter*

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel, sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter. Der er ikke observeret en tilsvarende forbindelse mellem filgrastim og MDS/AML. Bryst- og lungecancerpatienter skal dog alligevel overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloid progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler, og resulterer i forhøjede neutrofilital. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære lidelser, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt.4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

##### *Mobilisering*

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34<sup>+</sup> celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

##### *Tidligere eksponering over for cytotoxiske stoffer*

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytostatika er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virksomhedsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

##### *Vurdering af udbyttet af progenitorceller*

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34<sup>+</sup> celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, skal tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34<sup>+</sup> celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

#### Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratiemæssige egnedetskriterier for stamcelledonation med særlig opmærksomhed rettet mod hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme. Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocyt  $< 100 \times 10^9/l$ ) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocyt  $< 50 \times 10^9/l$ , som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocyt  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulationsbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter. Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

#### Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

#### Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke gives til patienter med alvorlig kongenit neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

#### *Blodcelletal*

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

#### *Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom*

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocytælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller

leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormiteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

#### *Andre særlige forsigtighedsregler*

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindelig, og proteinuri forekom hos et lille antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere disse hændelser.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

##### *Blodcelletal*

Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofiltallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

##### *Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler*

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

##### *Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression*

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks. *Mycobacterium avium* eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

##### *Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter*

#### Særlige forsigtighedsregler hos patienter med seglcelletræk og seglcelleanæmi

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved brug af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Læger skal udvise forsigtighed, når de ordinerer filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

#### Alle patienter

Accofil indeholder sorbitol (E420) som et hjælpestof med en koncentration på 50 mg/ml. Må ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.



Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage svære allergiske reaktioner.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Hos kaniner blev der observeret et øget tab af embryoner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering og samtidig maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, hvor der er påvist passage af filgrastim gennem placenta.

Filgrastim frarådes under graviditet.

##### Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal afbrydes/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Accofil påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan opstå svimmelhed efter administration af Accofil (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger, der kan opstå under behandling med Filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel lungebetændelse og ARDS), kapillær lækagesyndrom, alvorlig splenomegali og miltruptur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogeknoglemarvstransmission eller mobilisering af perifere blodstamceller og seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitet, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg hos kræftpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % af patienterne.

### Skematisk oversigt over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvens data:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $<1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Sepsis Bronchitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni Anæmi <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Nedsat hæmoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup> Miltruptur	Miltruptur <sup>a</sup> Seglcellekrise <sup>a</sup>
<b>Immunsystemet</b>			Graft versus host-sygdom <sup>b</sup> Overfølsomhed <sup>a</sup> Lægemiddeloverfølsomhed	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Nedsat appetit <sup>a</sup> Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Fald i blodsukker Pseudopodagra <sup>b</sup> (Pyrofosfatarthropati) Væskevolumen forstyrrelser
<b>Psyriske forstyrrelser</b>		Insomni		
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine <sup>a</sup>	Svimmelhed		

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
		Hypoæstesi Paræstesi		
Vaskulære sygdomme		Hypotension Hypertension	Veno-okklusiv sygdom <sup>d</sup>	Kapillær lækagesyndrom <sup>a</sup> , Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse <sup>e</sup> Dyspnø Hoste <sup>a</sup> Orofaryngeale smerter <sup>a</sup> Epitaxis	Akut respiratorisk distress syndrom <sup>a</sup> Respirationssvigt <sup>a</sup> Lungeødem <sup>a</sup> Interstitiel lungesygdom <sup>a</sup> Lungeinfiltration <sup>a</sup> Lungeblødning Hypoxi	
Mave-tarmkanalen	Diarré <sup>a,c</sup> Opkastning <sup>a,c</sup> Kvalme <sup>a</sup>	Forstoppelse <sup>e</sup> Orale smerter		
Lever og galdeveje		Forhøjet basisk fosfatase i blodet Hepatomegali	Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet aspartataminotransferase	
Hud og subkutane væv	Alopeci <sup>a</sup>	Udslæt <sup>a</sup> Erytem	Maculopapulært udslæt	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) Kutan vaskulitis <sup>a</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og ledsmerter <sup>c</sup>	Muskelkramper	Osteoporose	Fald i knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Urinanomali Glomerulonefritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed <sup>a</sup> Slimhindebetændelse <sup>a</sup> Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup> Asteni <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Utilpashed <sup>e</sup> Perifert ødem <sup>e</sup>	Reaktion på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Se pkt 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>b</sup>Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og ledsmerter, muskel- og

ledsmerter i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Der blev observeret tilfælde efter markedsføring med filgrastim hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup>Bivirkninger med højere forekomst hos Filgrastim-patienter sammenlignet med placebo og associeret med følgerne af den underliggende malignitet eller cytotoxisk

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *GvHD*

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, som fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

#### *Kapillær lækagesyndrom*

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækagesyndrom ved brug af granulocytkoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, som fik flere kemoterapipreparater eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

#### *Sweets syndrom*

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Pulmonale bivirkninger*

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

#### *Splenomegali og miltruptur*

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur med frekvensen "ikke almindelig" efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhed*

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret overfølsomhedslignende reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Generelt sås indberetningerne hyppigere efter iv.-administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

#### *Kutan vaskulitis*

Der er indberettet kutan vaskulitis hos patienter, der blev behandlet med Filgrastim.

Vasculitismekanismen hos patienter, der får Filgrastim, er ukendt. Ved langvarig brug er der indberettet kutan vaskulitis hos 2 % af SCN-patienterne.

#### *Pseudogout (pyrofosfatartropati)*

Der er blevet indberettet pseudopodagra (pyrofosfatartropati) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

#### *Leukocytose*

Der blev observeret leukocytose (leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$ ) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal  $< 100 \times 10^9/l$ ) efter filgrastimbehandling og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i Filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende

blev rapporteret, var muskel- og ledsmerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Data er utilstrækkelige til at evaluere anvendelse af filgrastim hos børn yderligere.

### Andre særlige befolkningsgrupper

#### *Geriatrisk anvendelse*

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne (> 18 år) patienter i cytotoxisk kemoterapi og klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af Accofil til geriatriske patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Accofil.

#### *Pædiatriske patienter med SCN*

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som fik kronisk behandling med filgrastim.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Virkningerne efter overdosering af Accofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

## **5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Accofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytaltallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn, og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i det perifere blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske komplikationer og behovet for trombocytttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

<b>Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation</b>					
<b>Publikation</b>	<b>Studieperiode</b>	<b>Antal</b>	<b>Akut grad II-IV GvHD</b>	<b>Kronisk GvHD</b>	<b>BRM</b>
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

<sup>b</sup> Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

*Anvendelsen af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogen transplantation med PBPC.*

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofilantal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektion og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med hiv-infektion opretholder et normalt neutrofilantal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive lægemidler. Der er ikke tegn på, at patienter med hiv-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget hiv-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane

endotelceller *in vitro*.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser, forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8-16 timer.

### Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger første ordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af Accofil i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige eliminationshalveringstider.

### Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det administreres intravenøst eller subkutan.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Filgrastim blev undersøgt i toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder leukocytstigning, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt hos rotter og kaniner. Intravenøs administration (80 µg/kg/dag) af filgrastim til kaniner under organogenese var toksisk for moderen, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastimpræparat, der ligner Accofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternelt toksisk dosis, der svarer til en systemisk eksponering på ca. 50-90 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (*no observed adverse effect level*) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på ca. 3-5 gange de eksponeringer, der ses hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Afkom af rotter, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og i laktationsperioden, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og væksthæmning ( $\geq 20$  µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsrate (100 µg/kg/dag).

Der blev ikke observeret nogen indvirkning af filgrastim på han- eller hunrotters fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Iseddikesyre  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbit 80  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Accofil må ikke fortyndes med natriumchloridopløsningeropløsninger.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glucose-infusionsvæske, opløsning (se pkt.6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre præparater end dem, der er anført under pkt.6.6.

#### **6.4 Opbevaringstid**

3 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Accofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 48 timer, eller hvis opløsningen fryses mere end en gang, må Accofil IKKE anvendes.

Inden for opbevaringstiden og ved ambulant brug kan patienterne tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25°C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type-I-glas fyldte injektionssprøjter er fremstillet med en permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (se pkt.4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,73 ml injektionsvæske.

Hver pakning indeholdende 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanylebeskytter og spritserviet(ter). De pakninger uden blisterer for injektionssprøjter uden kanylebeskytter. Blisterpakninger indeholder injektionssprøjter med fortil monteret kanylebeskytter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvis påkrævet kan Accofil fortyndes i 5 % glucose. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.



Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Accofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucoseopløsning er Accofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

#### Brug af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre stikskader. Det påvirker ikke injektionssprøjtes normale funktion. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført. Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført. Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren.

#### Brug af den fyldte injektionssprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/28  
EU/1/14/946/29  
EU/1/14/946/30  
EU/1/14/946/31  
EU/1/14/946/32  
EU/1/14/946/33  
EU/1/14/946/34  
EU/1/14/946/35  
EU/1/14/946/36

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18.09.2014  
Dato for seneste fornyelse: 12. juni 2019

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE  
STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis fristerne for indgivelse af en PSUR og opdatering af en RMP sammenfaldende, kan de indsendes på samme tid.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,5 ml indeholder 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml + 1 spritserviet  
"5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 5 spritservietter"  
"3 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 3 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 10 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/001 - 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/14/946/002 - 5 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/006 - 3 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/009 - 10 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON - FYLDT SPRØJTE MED SIKKERHEDSANORDNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,5 ml indeholder 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) + 1 spritserviet  
"3 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 3 spritservietter"  
"5 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 5 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 10 spritservietter"  
"7 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 7 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/005 - 1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/008 - 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/007 - 3 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/010 - 10 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/017 - 7 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,5 ml indeholder 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml + 1 spritserviet  
"5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 5 spritservietter"  
"3 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 3 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml + 10 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/003 - 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/14/946/004 - 5 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/012 - 3 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/015- 10 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON – FYLDT SPRØJTE MED SIKKERHEDSANORDNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,5 ml indeholder 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) + 1 spritserviet  
"3 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 3 spritservietter"  
"5 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 5 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 10 spritservietter"  
"7 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 7 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses.  
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/011 - 1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/014 - 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/013 - 3 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/016 - 10 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/018 - 7 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,2 ml indeholder 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og injektionsvæske.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte med 0,2 ml + 1 spritserviet  
"5 fyldte injektionssprøjter med 0,2 ml + 5 spritservietter"  
"3 fyldte injektionssprøjter med 0,2 ml + 3 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter med 0,2 ml + 10 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab Må ikke nedfryses.



Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/019 - 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/14/946/020 - 3 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/021 - 5 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/022 - 10 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 12 ME/0,2 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON - FYLDT SPRØJTE MED SIKKERHEDSANORDNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,2 ml indeholder 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte (0,2 ml) + 1 spritserviet  
"3 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml) + 3 spritservietter"  
"5 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml) + 5 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml) + 10 spritservietter"  
"7 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml) + 7 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/023 - 1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/024 - 3 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/025 - 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/026 - 10 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/027 - 7 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 12 ME/0,2 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Accofil 12 ME/0,2 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,2 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,73 ml indeholder 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte med 0,73 ml + 1 spritserviet  
"5 fyldte injektionssprøjter med 0,73 ml + 5 spritservietter"  
"3 fyldte injektionssprøjter med 0,73 ml + 3 spritservietter"  
"10 fyldte injektionssprøjter med 0,73 ml + 10 spritservietter"

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/028 - 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/14/946/029 - 3 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/030 - 5 fyldte injektionssprøjter  
EU/1/14/946/031 - 10 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 70 ME/0,73 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON – FYLDT SPRØJTE MED SIKKERHEDSANORDNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver sprøjte i 0,73 ml indeholder 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte (0,73 ml) + 1 spritserviet  
“3 fyldte injektionssprøjter (0,73 ml) + 3 spritservietter”  
“5 fyldte injektionssprøjter (0,73 ml) + 5 spritservietter”  
“10 fyldte injektionssprøjter (0,73 ml) + 10 spritservietter”  
“7 fyldte injektionssprøjter (0,73 ml) + 7 spritservietter”

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Kun til engangsbrug.  
Subkutan eller intravenøs anvendelse.  
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses.  
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/946/032 - 1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/033 - 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/034 - 3 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/035 - 7 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning  
EU/1/14/946/036 - 10 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Accofil 70 ME/0,73 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Accofil 70 ME/0,73 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,73 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Accofil 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil
3. Sådan skal du bruge Accofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Accofil er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granulocyt-koloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe lægemidler ved navn cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der dannes naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi, så de kan bruges som et lægemiddel. Accofil virker ved at ansproge knoglemarven, så den producerer flere hvide blodlegemer.

Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Accofil stimulerer knoglemarven til hurtigt at producere flere hvide blodlegemer.

Accofil anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- inden højdosis-kemoterapi til at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni, for at hjælpe med at forebygge infektioner
- hos patienter med fremskreden hiv-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil**

##### **Brug ikke Accofil**

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Accofil (anført i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Accofil.

Fortæl det til lægen, før du påbegynder behandlingen, hvis du har:

- Seglcelleanæmi, da Accofil kan medføre seglcellekrise.
- Osteoporose (knogleskørhed).

Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandling med Accofil:

- Får smerter øverst til venstre i maven, smerter under ribbenene i venstre side eller yderst på venstre skulder (det kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis en sprængt milt).
- Bemærker blå mærker eller unormale blødninger (det kan være symptomer på en sygdom i blodpladerne (trombocytopeni)), hvor blodet kan have sværere ved at størkne.
- Får pludselige tegn på allergi som udslæt, kløe eller nældefeber i huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- Bliver hævet i ansigtet eller på anklerne, får blod i urinen, eller urinen er brunlig, eller du bemærker, at du tisser mindre end du plejer (glomerulonefritis).
- Får symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Der er sjældne indberetninger om dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

## **Manglende reaktion på filgrastim**

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil lægen undersøge årsagen. Det indbefatter undersøgelse af, om du har udviklet antistoffer, der neutraliserer aktiviteten af filgrastim.

Lægen vil muligvis ønske at overvåge dig nøjere. Se [afsnit 4](#) i denne indlægsseddel.

Hvis du lider af alvorlig, kronisk neutropeni, kan der være risiko for, at du udvikler kræft i blodet (leukæmi, myelodysplastisk syndrom [MDS]). Du bør tale med lægen om risiciene for at udvikle kræft i blodet, og hvilke test, der skal udføres. Hvis du udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at du vil gøre det, må du kun anvende Accofil efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være i alderen 16 til 60 år.

## **Vær ekstra forsigtig med andre produkter, der stimulerer hvide blodlegemer**

Accofil tilhører en gruppe produkter, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Lægen skal altid registrere det nøjagtige produkt, som du anvender.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Accofil**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Accofil er ikke blevet undersøgt hos gravide eller ammende kvinder.

Accofil frarådes under graviditet.

Det er vigtigt, at du meddeler lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer

- tror at du måske er gravid, eller
- planlægger at blive gravid

Hvis du bliver gravid under behandlingen med Accofil, skal du straks fortælle det til din læge.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Accofil.

### **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Accofil kan have en mindre indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Du tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have taget Accofil og inden kørsel eller betjening af maskiner.

### **Accofil indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **Accofil indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Allergi over for naturgummi (latex). Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion

## **3. Sådan skal du bruge Accofil**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Sådan indgives Accofil og så meget skal jeg tage**

Accofil indgives som regel som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion). Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Accofil du skal tage.

Patienter, der får en knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis Accofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvstransplantationen.

Du eller dine omsorgspersoner kan få instruktion i, hvordan man giver en subkutan injektion, så du kan fortsætte behandlingen hjemme. Men du må ikke prøve at gøre dette, medmindre du først har fået grundig instruktion af lægen eller sygeplejersken.

### **Hvor længe skal jeg tage Accofil?**

Du skal tage Accofil, indtil antallet af dine hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget almindelige blodprøver for at kontrollere antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Accofil.

## Brug til børn

Accofil anvendes til at behandle børn, som får kemoterapi, eller lider af svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen til børn, der får kemoterapi, er den samme som for voksne.

## Sådan giver du dig selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv indsprøjtninger med Accofil. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før du har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du er i tvivl om, hvordan du injicerer dig selv, eller hvis du har spørgsmål.

## Sådan injicerer du Accofil

Du skal give indsprøjtningen i vævet lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. Du skal tage indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

## Nødvendigt udstyr

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en fyldt lægemiddelsprøjte med Accofil,
- en spritserviet eller lignende.

## Sådan gør du dig klar til at give dig selv en subkutan injektion af Accofil

Sørg for, at kanylebeskyttelseshætten forbliver på sprøjten, indtil du er klar til at give injektionen.

- Tag lægemiddelsprøjten med Accofil ud af køleskabet.
- Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis sidste dato i den nævnte måned er overskredet, eller hvis sprøjten har været opbevaret uden for køleskab i mere end 15 dage, eller brugstiden på anden måde er udløbet.
- Kontroller Accofilens udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må du ikke bruge den.
- For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt skal du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. Du må ikke opvarme Accofil på anden vis (for eksempel hverken i mikroovn eller i varmt vand).
- Vask hænderne grundigt.**
- Find et bekvemt sted med godt lys og anbring udstyret, hvor du let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Accofil og spritservietten).

## Sådan forbereder du indsprøjtningen af Accofil

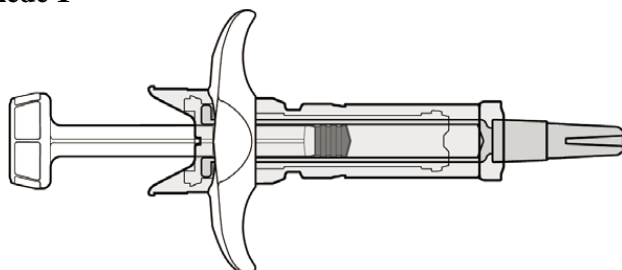
Før injektion af Accofil skal du gøre følgende:

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

### Trin 1: Kontrollér at enheden er intakt

Vær sikker på, at enheden er intakt/ikke beskadiget. Du må ikke anvende præparatet, hvis du bemærker nogen form for beskadigelse (brud på injektionssprøjte eller kanylens beskyttelseshætte) eller løse komponenter. Hvis kanylens beskyttelseshætte er i sikkerhedsposition før brug – som vist på billede 9 – betyder dette, at enheden allerede har været brugt. Som tommelfingerregel må præparatet ikke anvendes, hvis det ikke er i overensstemmelse med billede 1. Er dette tilfældet, så bortskaffes præparatet i en kanylebeholder.

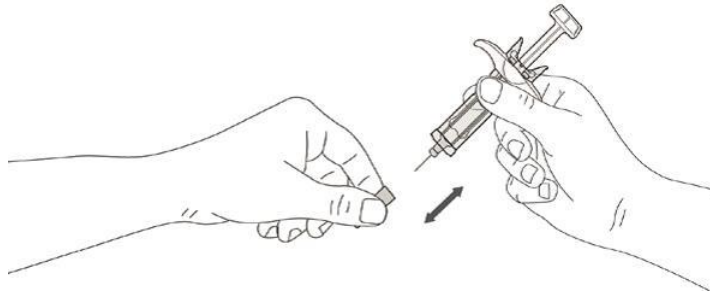
### Billede 1



## Trin 2: Fjern kanylehætten

1. Fjern beskyttelseshætten som vist på billede 2. Hold omkring kanylens beskyttelseshætte med den ene hånd – med kanylens spids væk fra dig og uden at røre ved stempelstangen. Træk beskyttelseshætten af med en lige bevægelse med den anden hånd. Efter beskyttelseshætten er fjernet, bortskaffes den i kanylebeholderen.
2. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadeligt.
3. Sprøjten kan indeholde mere væske, end du skal bruge. Brug skalaen på sprøjtecylinderen til at afmåle den dosis Accofil, som lægen har ordineret, på følgende måde: Pres overskydende væske ud af sprøjten ved at trykke stemplet i til det antal milliliter (ml), der svarer til den ordinerede dosis.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at sprøjten indeholder den korrekte dosis Accofil.
5. Nu kan du bruge den fyldte injektionssprøjte.

## Billede 2

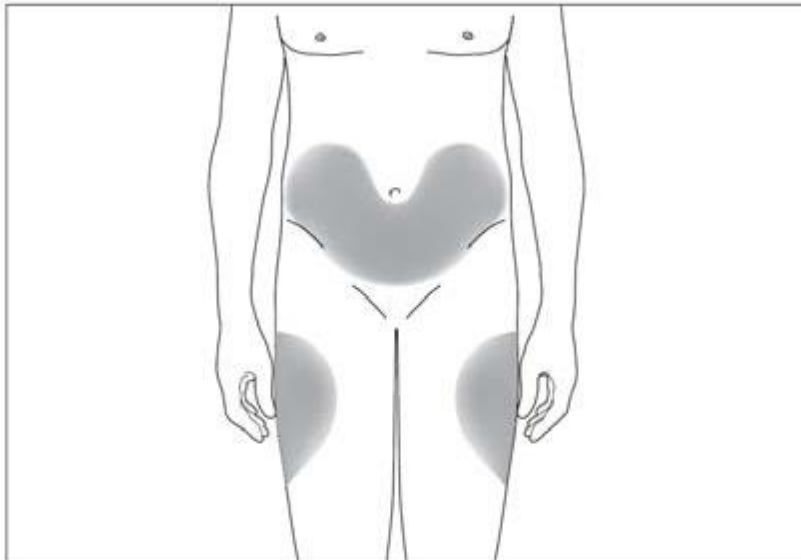


## Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

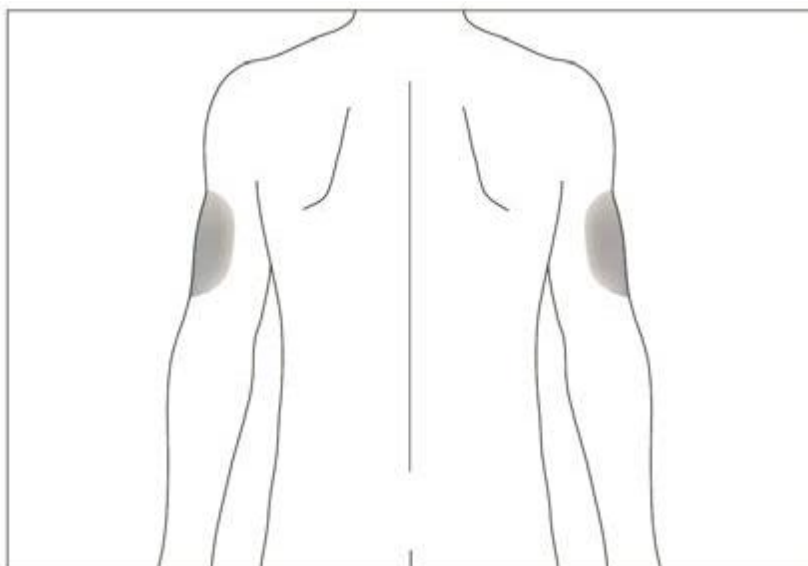
- øverst på lårene
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se billede 3).

## Billede 3



Hvis indsprøjtningen gives af en anden person, kan den også gives bag på armene (se billede 4).

## Billede 4



Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at nedsætte risikoen for ømhed ved injektionsstedet.

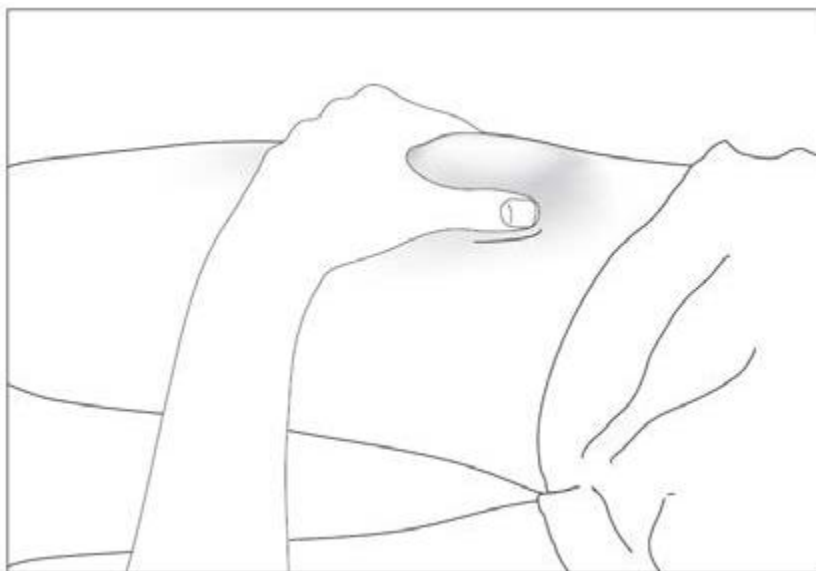
### Trin 3: Stik kanylen ind

- Klem let sammen om huden på injektionsstedet med den ene hånd
- Kanylen stikkes ind i injektionsstedet i en 45-90 graders vinkel med den anden hånd - uden at stempelstangens hoved berøres (se billede 6 og 7).

### Sådan gives indsprøjtningen

Desinficer indsprøjtningssstedet med en spritserviet og tag godt fat i huden med tommel- og pegefingern uden at klemme til (se billede 5).

**Billede 5**



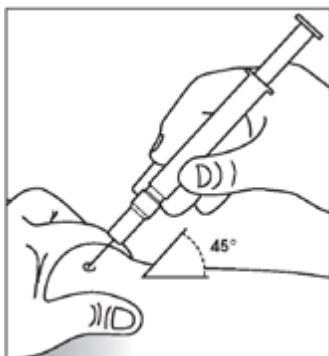
### Fyldt sprøjte uden kanylebeskytter

- a. Stik kanylen helt ind i huden, som sygeplejersken eller lægen har vist dig (se billede 6).
- b. Træk stemplet lidt tilbage for at tjekke, at du ikke har ramt et blodkar. Hvis du kan se blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen fra huden og stikke den ind et andet sted.
- c. Mens huden fastholdes mellem fingrene, trykkes stemplet langsomt og jævnt ned, indtil hele dosen er blevet injiceret, og stemplet ikke kan trykkes yderligere ned. Tryk stadig på stemplet!
- d. Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret.



- e. Når væsken er injiceret, fjernes kanylen fra huden, mens du stadig trykker på stemplet. Derefter slippes huden.
- f. Anbring den brugte sprøjte i en affaldsbeholder. Hver sprøjte må kun anvendes til én indsprøjtning.

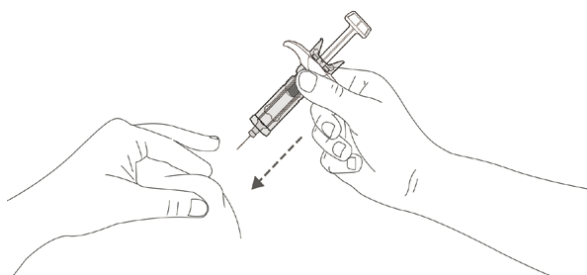
**Billede 6**



#### Fyldt sprøjte med kanylebeskytter

- Før kanylen helt ind under huden, sådan som sygeplejersken eller lægen har vist dig.
- Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at du ikke har punkteret et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv indsprøjtningen et andet sted. Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret, og følg instruktionerne nedenfor.

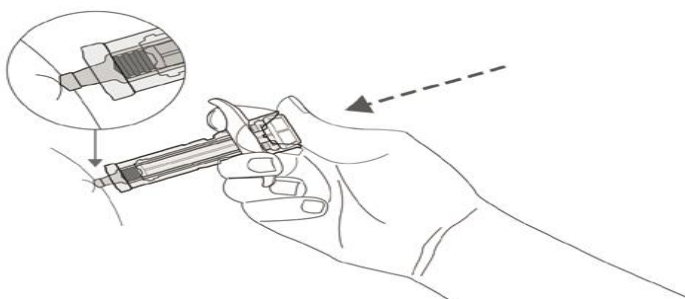
**Billede 7**



#### Trin 4: Injektion

Anbring din tommelfinger på stempelstangens hoved. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført (se billede 8). Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført.

**Billede 8**

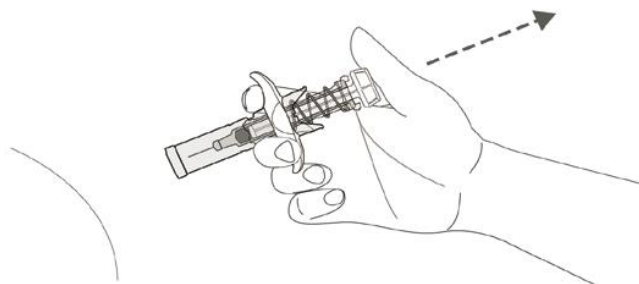


#### Trin 5: Kanylebeskytter

Sikkerhedssystemet bliver aktiveret, når stempelstangen er trykket helt i bund:

- Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved
- Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren (se billede 9).

#### Billede 9



#### OBS!

Hvis du har problemer, må du endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

#### Bortskaffelse af anvendte sprøjter

Kanylebeskytteren forhindrer stikulykker efter brug, så yderligere sikkerhedsforanstaltninger ved bortskaffelse er ikke nødvendige. Følg de instruktioner, du har fået af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, når du bortskaffer sprøjten.

#### Hvis du har brugt for meget Accofil

Tag ikke en højere dosis, end lægen har ordineret. Hvis du tror, at du har injiceret mere Accofil, end du burde, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

#### Hvis du har glemt at bruge Accofil

Hvis du har sprunget en injektion over eller har injiceret for lidt, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Fortæl straks din læge under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtrykfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- hvis du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*).
- hvis du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- hvis du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørrelse af milten (splenomegali) eller bristning af milten).
- hvis du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri)
- hvis du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt.

Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver akut lægehjælp.

- hvis du har en kombination af følgende symptomer:
  - feber eller kulderystelser eller følelse af at være meget kold, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstrem smerte eller ubehag og klam eller svedig hud.

Disse kan være symptomer på en tilstand kaldet blodforgiftning (også kaldet "sepsis"), hvilket er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, der kan være livstruende og kræver akut lægehjælp.

En almindelig bivirkning under brug af Accofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskel- og ledsmerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Der kan ses et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, hvilket sænker dit blods størkningsevne (trombocytopeni) hos normale stamcelledonorere. Din læge vil overvåge dette.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- kvalme
- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)
- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- betændelse i lungen (bronkitis)
- øvre luftvejsinfektion
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (søvnløshed)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- opkastning af blod (hæmoptyse)
- smerter i mund og hals (oropharyngeal smerte)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- smerter i munden
- forstørrelse af leveren (hepatomegali)
- udslæt
- rødme i huden (erytem)
- muskelkrampe
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystsmerter
- smerter

- generaliseret svaghed (asteni)
- generelt følelse af utilpashed
- hævelse i hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- stigning i antal af hvide blodlegemer (leukocytose)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- afvisning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)
- høje urinsyreniveauer i blodet, hvilket kan forårsage gigt (hyperuricaemia)
- leverskader forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)
- blødning i lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- bulet hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- sygdom, der nedsætter knogletætheden, hvilket gør dem svagere, mere porøse og sandsynligvis øger risikoen for brud (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.
- kraftige smerter i knogler, bryst, tarme eller led (seglcellekrise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af leddene, der minder om podagra (gigt) (pseudogout)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væske i din krop, hvilket kan føre til hævelser (væskevolumenforstyrrelser)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben og til tider i ansigt og på hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (rheumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer i urinen
- fald i knogletæthed

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke fryses.

Injektionssprøjten kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode, som slutter inden den anførte udløbsdato og højst må vare 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Brug ikke Accofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Accofil indeholder:**

- Aktivt stof: filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mill (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, svarende til 0,6 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Accofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion i en fyldt injektionssprøjte med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Accofil findes i pakninger, der indeholder 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter med eller uden fortil monteret kanylebeskytter samt spritserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Producent**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret:**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersonale:

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. På grund af den mulige risiko for mikrobiologisk kontaminering er Accofil injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utløst nedfrysning påvirker ikke stabiliteten af Accofil negativt. Accofil bør IKKE anvendes, hvis det har været udsat for frostgrader i mere end 48 timer eller har været nedfrosset mere end én gang.

For at forbedre sporbarheden af granulocyt-kolonistimulerende faktorer, bør produktnavnet (Accofil) og batchnummer på det indgivne produkt optages tydeligt i patientens journal.

Accofil bør ikke fortyndes i natriumchloridinjektionsvæske. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end den nedenfor beskrevne, kan det blive adsorberet til glas og plast.

Om nødvendigt kan Accofil fortyndes med 5 % glucoseinjektionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Ved patienter, der behandles med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføres humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slut-injektionsvolumen på 20 ml og en totaldosis af filgrastim på mindre end 30 ME (300 mikrogram), skal det tilsættes 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbumin.

Ved fortynding i 5 % glucose er Accofil forligneligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektionen for at forhindre stikskader. Dette påvirker ikke brugen af sprøjten – denne bruges som normalt. Tryk stempelstangen ned og giv et fast tryk ved slutningen af injektionen for at sikre, at tømning af sprøjten er fuldført. Klem godt fast om huden, indtil injektionen er fuldført. Hold sprøjten stille, og løft langsomt din tommelfinger fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig opad med tommelfingeren, og fjederen vil trække kanylen tilbage fra stedet ind i kanylebeskytteren.

Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Accofil 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil
3. Sådan skal du bruge Accofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Accofil er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granulocyt-koloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe lægemidler ved navn cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der dannes naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi, så de kan bruges som et lægemiddel. Accofil virker ved at ansproge knoglemarven, så den producerer flere hvide blodlegemer.

Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Accofil stimulerer knoglemarven til hurtigt at producere flere hvide blodlegemer.

Accofil anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- inden højdosis-kemoterapi til at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni, for at hjælpe med at forebygge infektioner
- hos patienter med fremskreden hiv-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil**

##### **Brug ikke Accofil**

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Accofil (anført i punkt 6).



## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Accofil:

Fortæl det til lægen, før du påbegynder behandlingen, hvis du har:

- Seglcelleanæmi, da Accofil kan medføre seglcellekrise.
- Osteoporose (knogleskørhed)

Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandling med Accofil:

- Får smerter øverst til venstre i maven, smerter under ribbenene i venstre side eller yderst på venstre skulder (det kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis en sprængt milt).
- Bemærker blå mærker eller unormale blødninger (det kan være symptomer på en sygdom i blodpladerne (trombocytopeni)), og blodet kan have sværere ved at størkne.
- Får pludselige tegn på allergi som udslæt, kløe eller nældefeber i huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- Bliver hævet i ansigtet eller på anklerne, får blod i urinen, eller urinen er brunlig, eller du bemærker, at du tisser mindre end du plejer (glomerulonefritis).
- Får symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Der er sjældne indberetninger om dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

## **Manglende reaktion på filgrastim**

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil lægen undersøge årsagen. Det indbefatter undersøgelse af, om du har udviklet antistoffer, der neutraliserer aktiviteten af filgrastim.

Lægen vil muligvis ønske at overvåge dig nøjere. Se [afsnit 4](#) i denne indlægsseddel.

Hvis du lider af alvorlig, kronisk neutropeni, kan der være risiko for, at du udvikler kræft i blodet (leukæmi, myelodysplastisk syndrom [MDS]). Du bør tale med lægen om risiciene for at udvikle kræft i blodet, og hvilke test, der skal udføres. Hvis du udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at du vil gøre det, må du kun anvende Accofil efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være i alderen 16 til 60 år.

## **Vær ekstra forsigtig med andre produkter, der stimulerer hvide blodlegemer**

Accofil tilhører en gruppe produkter, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Lægen skal altid registrere det nøjagtige produkt, som du anvender.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Accofil**

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Accofil er ikke blevet testet til gravide kvinder.

Accofil frarådes under graviditet.

Det er vigtigt, at du meddeler lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer
- tror at du måske er gravid, eller

- planlægger at blive gravid

Hvis du bliver gravid under behandlingen med Accofil, skal du straks fortælle det til din læge.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Accofil.

### **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Accofil kan have en mindre indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Du tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have taget Accofil og inden kørsel eller betjening af maskiner.

### **Accofil indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **Accofil indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Allergi over for naturgummi (latex). Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan forårsage en allergisk reaktion.

## **3. Sådan skal du bruge Accofil**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Sådan indgives Accofil og så meget skal jeg tage**

Accofil indgives som regel som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion). Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Accofil du skal tage.

Patienter, der får en knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis Accofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvstransplantationen.

Du eller dine omsorgspersoner kan få instruktion i, hvordan man giver en subkutan injektion, så du kan fortsætte behandlingen hjemme. Men du må ikke prøve at gøre dette, medmindre du først har fået grundig instruktion af lægen eller sygeplejersken.

### **Hvor længe skal jeg tage Accofil?**

Du skal tage Accofil, indtil antallet af dine hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget almindelige blodprøver for at kontrollere antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Accofil.

## Brug til børn

Accofil anvendes til at behandle børn, som får kemoterapi, eller lider af svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen til børn, der får kemoterapi, er den samme som for voksne..

## Sådan giver du dig selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv indsprøjtninger med Accofil. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før du har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du er i tvivl om, hvordan du injicerer dig selv, eller hvis du har spørgsmål.

## Sådan injicerer du Accofil

Du skal give indsprøjtningen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. Du skal tage indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

## Nødvendigt udstyr

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en fyldt lægemiddelsprøjte med Accofil,
- en spritserviet eller lignende.

## Sådan gør du dig klar til at give dig selv en subkutan injektion af Accofil

Sørg for, at kanylehætten forbliver på sprøjten, lige indtil du er klar til at tage injektionen.

- Tag lægemiddelsprøjten med Accofil ud af køleskabet.
- Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis sidste dato i den nævnte måned er overskredet, hvis sprøjten har været opbevaret uden for køleskab i mere end 15 dage, eller hvis brugstiden på anden måde er udløbet.
- Kontroller Accofilens udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må du ikke bruge den.
- For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt skal du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. Du må **ikke** opvarme Accofil på anden vis (for eksempel i mikroovn eller i varmt vand).
- **Vask hænderne grundigt.**
- Find et bekvemt sted med godt lys, og anbring udstyret, hvor du let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Accofil og spritserviet).

## Sådan forbereder du indsprøjtningen af Accofil

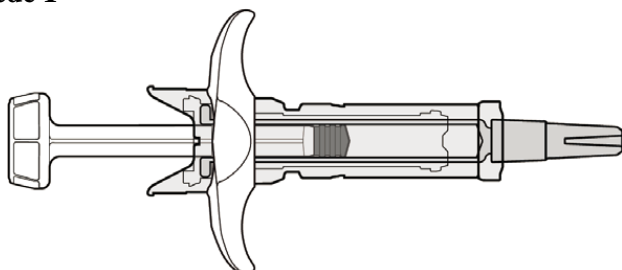
Før injektion af Accofil skal du gøre følgende:

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

### Trin 1: Kontrollér at enheden er intakt

Vær sikker på, at enheden er intakt/ikke beskadiget. Du må ikke anvende præparatet, hvis du bemærker nogen form for beskadigelse (brud på injektionssprøjte eller kanylens beskyttelseshætte) eller løse komponenter. Hvis kanylens beskyttelseshætte er i sikkerhedsposition før brug – som vist på figur 9 – betyder dette, at enheden allerede har været brugt. Som tommelfingerregel må præparatet ikke anvendes, hvis det ikke er i overensstemmelse med billede 1. Er dette tilfældet, så bortskaffes præparatet i en kanylebeholder.

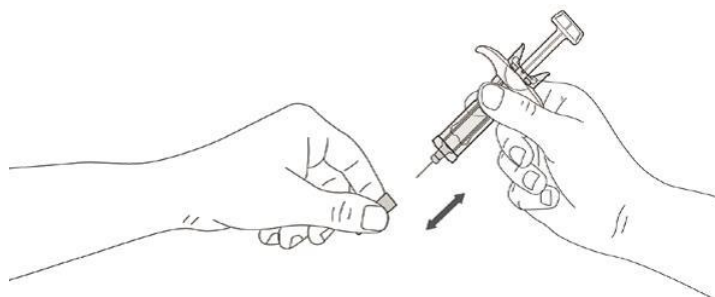
### Billede 1



## Trin 2: Fjern kanylehætten

1. Fjern beskyttelseshætten som vist på billede 2. Hold omkring kanylens beskyttelseshætte med den ene hånd – med kanylens spids væk fra dig og uden at røre ved stempelstangen. Træk beskyttelseshætten af med en lige bevægelse med den anden hånd. Efter beskyttelseshætten er fjernet, bortskaffes den i kanylebeholderen.
2. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadeligt.
3. Sprøjten kan indeholde mere væske, end du skal bruge. Brug skalaen på sprøjtecylinderen til at afmåle den dosis Accofil, som lægen har ordineret, på følgende måde: Pres overskydende væske ud af sprøjten ved at trykke stemplet i til det antal milliliter (ml), der svarer til den ordinerede dosis.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at sprøjten indeholder den korrekte dosis Accofil.
5. Nu kan du bruge den fyldte injektionssprøjte.

## Billede 2

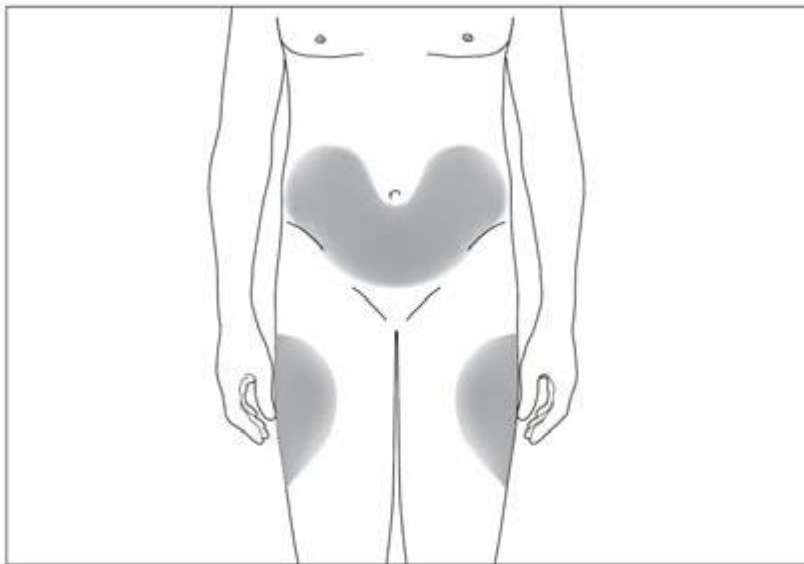


## Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

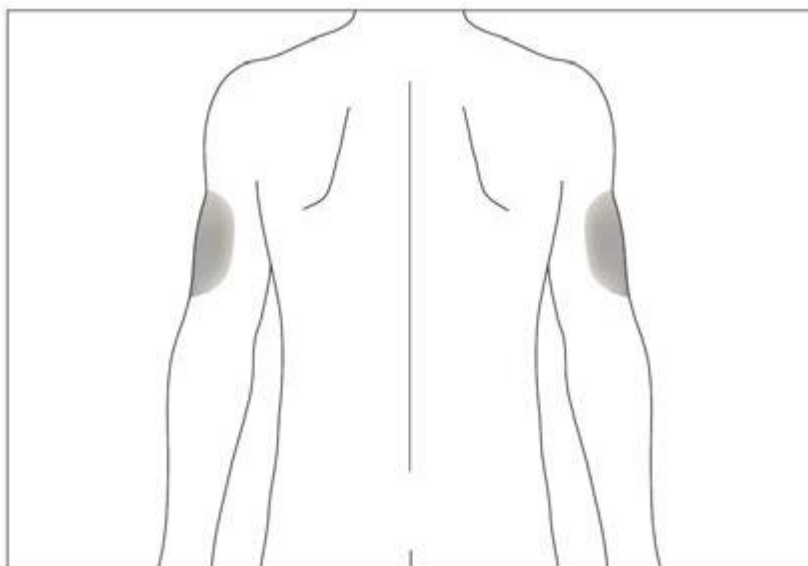
- øverst på lårene
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se billede 3).

## Billede 3



Hvis indsprøjtningen gives af en anden, kan den også gives bag på armene (se billede 4).

## Billede 4



Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at nedsætte risikoen for ømhed ved injektionsstedet.

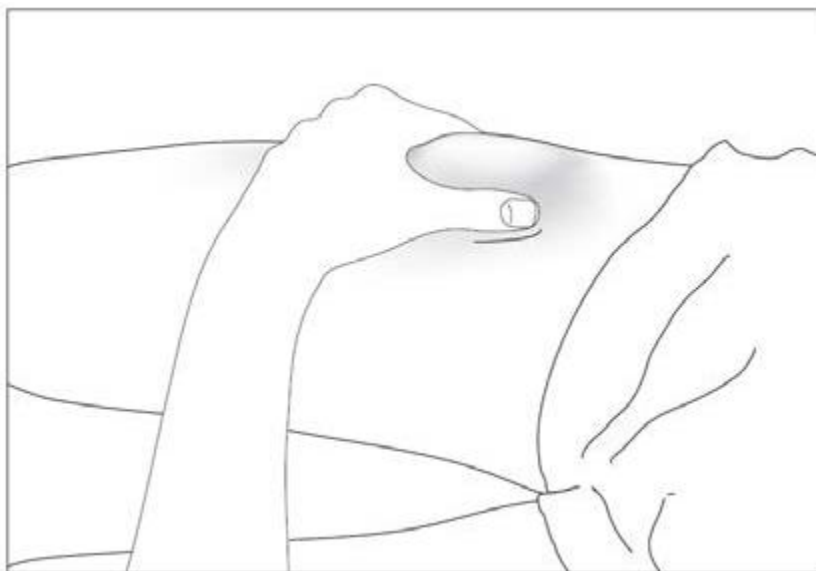
### **Trin 3: Stik kanylen ind**

- Klem let sammen om huden på injektionsstedet med den ene hånd
- Kanylen stikkes ind i injektionsstedet i en 45-90 graders vinkel med den anden hånd - uden at stempelstangens hoved berøres (se billede 6 og 7).

### **Sådan gives indsprøjtningen**

Desinficer indsprøjtningssstedet med en spritserviet, og tag godt fat i huden med tommel- og pegefingern uden at klemme til (se billede 5).

### **Billede 5**

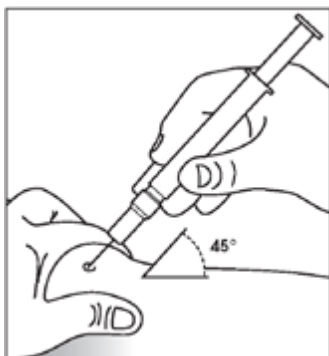


### Fylt sprøjte uden kanylebeskytter

- a. Stik kanylen helt ind i huden som sygeplejersken eller lægen har vist dig (se billede 6).
- b. Træk stemplet lidt tilbage for at tjekke, at du ikke har ramt et blodkar. Hvis du kan se blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen fra huden og stikke den ind et andet sted.
- c. Mens huden fastholdes mellem fingrene, trykkes stemplet langsomt og jævnt ned, indtil hele dosen er blevet injiceret, og stemplet ikke kan trykkes yderligere ned. Tryk stadig på stemplet!
- d. Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret.

- e. Når væsken er injiceret, fjernes kanylen fra huden, mens du stadig trykker på stemplet. Derefter slippes huden.
- f. Anbring den brugte sprøjte i en affaldsbeholder. Hver sprøjte må kun anvendes til én indsprøjtning.

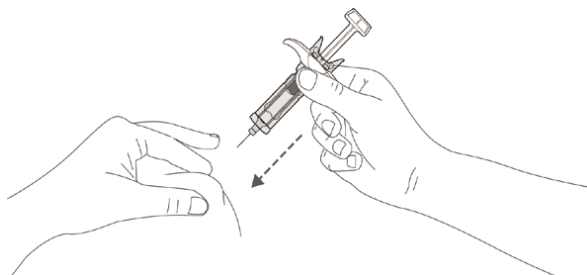
**Billede 6**



#### Fyldt sprøjte med kanylebeskytter

1. Før kanylen helt ind under huden, sådan som sygeplejersken eller lægen har vist dig.
2. Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at du ikke har punkteret et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv indsprøjtningen et andet sted.
3. Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret, og følg instruktionerne nedenfor.

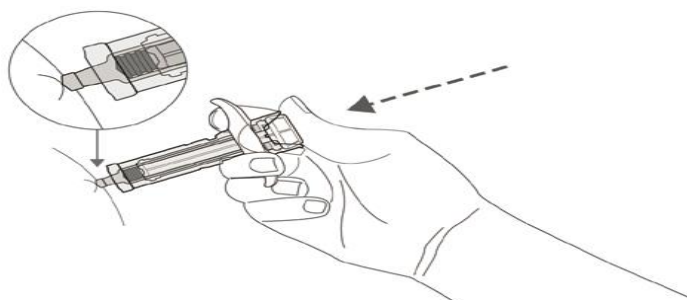
**Billede 7**



#### **Trin 4: Injektion**

Anbring din tommelfinger på stempelstangens hoved. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført (se billede 8). Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført.

**Billede 8**

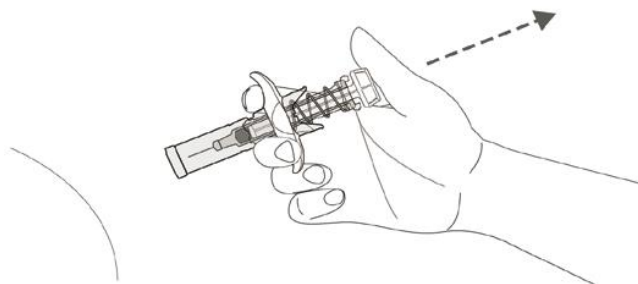


#### **Trin 5: Kanylebeskytter**

Sikkerhedssystemet bliver aktiveret, når stempelstangen er trykket helt i bund:

- Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved
- Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren (se billede 9).

#### Billede 9



#### OBS!

Hvis du har problemer, må du endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

#### Bortskaffelse af anvendte sprøjter

Kanylebeskytteren forhindrer stikulykker efter brug, så yderligere sikkerhedsforanstaltninger ved bortskaffelse er ikke nødvendige. Følg de instruktioner, du har fået af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, når du bortskaffer sprøjten.

#### Hvis du har brugt for meget Accofil

Tag ikke en højere dosis, end lægen har ordineret. Hvis du tror, at du har injiceret mere Accofil, end du burde, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

#### Hvis du har glemt at bruge Accofil

Hvis du har sprunget en injektion over eller har injiceret for lidt, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om..

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Fortæl straks din læge under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtrykfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- hvis du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS).
- hvis du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- hvis du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørrelse af milten (splenomegali) eller bristning af milten). Hvis du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri)
- hvis du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt.

Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blodet til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver akut lægehjælp.

- hvis du har en kombination af følgende symptomer:
  - feber eller kulderystelser eller følelse af at være meget kold, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstrem smerte eller ubehag og klam eller svedig hud.

Disse kan være symptomer på en tilstand kaldet blodforgiftning (også kaldet "sepsis"), hvilket er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, der kan være livstruende og kræver akut lægehjælp.

En almindelig bivirkning under brug af Accofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskel- og ledsmerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Der kan ses et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, hvilket sænker dit blods størkningsevne (trombocytopeni) hos normale stamcelledonorer. Din læge vil overvåge dette.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- kvalme
- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)
- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanaalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- betændelse i lungen (bronkitis)
- øvre luftvejsinfektion
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (søvnløshed)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- smerter i mund og hals (oropharyngeal smerte)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- smerter i munden
- forstørrelse af leveren (hepatomegali)
- udslæt
- rødme i huden (erytem)
- muskelkrampe
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generaliseret svaghed (asteni)



- generelt følelse af utilpashed
- hævelse i hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- stigning i antal af hvide blodlegemer (leukocytose)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- afvisning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)
- høje urinsyreniveauer i blodet, hvilket kan forårsage gigt (hyperuricaemia)
- leverskader forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)
- blødning i lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- bulet hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- sygdom, der nedsætter knogletætheden, hvilket gør dem svagere, mere porøse og sandsynligvis øger risikoen for brud (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.
- kraftige smerter i knogler, bryst, tarme eller led (seglcellekrise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af leddene, der minder om podagra (gigt) (pseudogout)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væske i din krop, hvilket kan føre til hævelser (væskevolumenforstyrrelser)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben og til tider i ansigt og på hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (rheumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer i urinen
- fald i knogletæthed

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke fryses.

Injektionssprøjten kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en

enkelt periode, som skal slutte inden den anførte udløbsdato og højst må vare 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Brug ikke Accofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Accofil indeholder**

- Aktivt stof: filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 48 mill (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, svarende til 0,96 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Accofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion i en fyldt injektionssprøjte og med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Accofil findes i pakninger, der indeholder 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter med eller uden fortil monteret kanylebeskytter samt spritserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Producent**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

## **Denne indlægsseddel blev senest ændret:**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. På grund af den mulige risiko for mikrobiologisk kontaminering er Accofil injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utilsigtet nedfrysning påvirker ikke stabiliteten af Accofil negativt. Accofil bør IKKE anvendes, hvis det har været udsat for frostgrader i mere end 48 timer eller har været nedfrosset mere end én gang.

For at forbedre sporbarheden af granulocyt-kolonistimulerende faktorer bør produktnavnet (Accofil) og batchnummer på det indgivne produkt optages tydeligt i patientens journal

Accofil bør ikke fortyndes i natriumchloridinjektionsvæske. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end den nedenfor beskrevne, kan det blive adsorberet til glas og plast.

Om nødvendigt kan Accofil fortyndes med 5 % glucoseinjektionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Ved patienter, der behandles med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføres humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slutinjektionsvolumen på 20 ml og en totaldosis af filgrastim på mindre end 30 ME (300 mikrogram) skal det tilsættes 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbumin.

Ved fortynding i 5 % glucose er Accofil forligneligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

### Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektionen for at forhindre stikskader. Dette påvirker ikke brugen af sprøjten – denne bruges som normalt. Tryk stempelstangen ned og giv et fast tryk ved slutningen af injektionen for at sikre, at tømning af sprøjten er fuldført. Klem godt fast om huden, indtil injektionen er fuldført. Hold sprøjten stille, og løft langsomt din tommelfinger fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig opad med tommelfingeren, og fjederen vil trække kanylen tilbage fra stedet ind i kanylebeskytteren.

### Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Accofil 12 ME/0,2 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil
3. Sådan skal du bruge Accofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Accofil** er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granulocytkoloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe **lægemidler** ved navn cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der dannes naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi, så de kan bruges som et lægemiddel. **Accofil** virker ved at ansproge knoglemarven, så den producerer flere hvide blodlegemer.

Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Accofil stimulerer knoglemarven til hurtigt at producere flere hvide blodlegemer.

Accofil anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- inden højdosis-kemoterapi til at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni, for at hjælpe med at forebygge infektioner
- hos patienter med fremskreden hiv-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil

##### Brug ikke Accofil

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Accofil (anført i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Accofil:

Fortæl det til lægen, før du påbegynder behandlingen, hvis du har:

- Seglcelleanæmi, da Accofil kan medføre seglcellekrise.
- Osteoporose (knogleskørhed).

Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandling med Accofil:

- Får smerter øverst til venstre i maven, smerter under ribbenene i venstre side eller yderst på venstre skulder (det kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis en sprængt milt).
- Bemærker blå mærker eller unormale blødninger (det kan være symptomer på en sygdom i blodpladerne (trombocytopeni)), hvor blodet kan have sværere ved at størkne.
- Får pludselige tegn på allergi som udslæt, kløe eller nældefeber i huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- Bliver hævet i ansigtet eller på anklerne, får blod i urinen, eller urinen er brunlig, eller du bemærker, at du tisser mindre end du plejer (glomerulonefritis).
- Får symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Der er sjældne indberetninger om dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

## **Manglende reaktion på filgrastim**

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil lægen undersøge årsagen. Det indbefatter undersøgelse af, om du har udviklet antistoffer, der neutraliserer aktiviteten af filgrastim.

Lægen vil muligvis ønske at overvåge dig nøjere. Se [afsnit 4](#) i denne indlægsseddel.

Hvis du lider af alvorlig, kronisk neutropeni, kan der være risiko for, at du udvikler kræft i blodet (leukæmi, myelodysplastisk syndrom [MDS]). Du bør tale med lægen om risiciene for at udvikle kræft i blodet, og hvilke test, der skal udføres. Hvis du udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at du vil gøre det, må du kun anvende Accofil efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være i alderen 16 til 60 år.

## **Vær ekstra forsigtig med andre produkter, der stimulerer hvide blodlegemer**

Accofil tilhører en gruppe produkter, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Lægen skal altid registrere det nøjagtige produkt, som du anvender.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Accofil**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Accofil er ikke blevet undersøgt hos gravide eller ammende kvinder.

Accofil frarådes under graviditet.

Det er vigtigt, at du meddeler lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer
- tror at du måske er gravid, eller

- planlægger at blive gravid

Hvis du bliver gravid under behandlingen med Accofil, skal du straks fortælle det til din læge.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Accofil.

### **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Accofil kan have en mindre indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Du tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have taget Accofil og inden kørsel eller betjening af maskiner.

### **Accofil indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **Accofil indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Allergi over for naturgummi (latex). Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan forårsage en allergisk reaktion.

## **3. Sådan skal du bruge Accofil**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Sådan indgives Accofil og så meget skal jeg tage**

Accofil indgives som regel som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion). Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Accofil du skal tage.

Patienter, der får en knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis Accofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvstransplantationen.

Du eller dine omsorgspersoner kan få instruktion i, hvordan man giver en subkutan injektion, så du kan fortsætte behandlingen hjemme. Men du må ikke prøve at gøre dette, medmindre du først har fået grundig instruktion af lægen eller sygeplejersken.

### **Hvor længe skal jeg tage Accofil?**

Du skal tage Accofil, indtil antallet af dine hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget almindelige blodprøver for at kontrollere antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Accofil.

## Brug til børn

Accofil anvendes til at behandle børn, som får kemoterapi, eller lider af svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen til børn, der får kemoterapi, er den samme som for voksne..

## Sådan giver du dig selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv indsprøjtninger med Accofil. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før du har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du er i tvivl om, hvordan du injicerer dig selv, eller hvis du har spørgsmål.

## Sådan injicerer du Accofil

Du skal give indsprøjtningen i vævet lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. Du skal tage indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

## Nødvendigt udstyr

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en fyldt lægemiddelsprøjte med Accofil,
- en spritserviet eller lignende.

## Sådan gør du dig klar til at give dig selv en subkutan injektion af Accofil

Sørg for, at kanylebeskyttelseshætten forbliver på sprøjten, indtil du er klar til at give injektionen.

- a. Tag lægemiddelsprøjten med Accofil ud af køleskabet.
- b. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis sidste dato i den nævnte måned er overskredet, eller hvis sprøjten har været opbevaret uden for køleskab i mere end 15 dage, eller brugstiden på anden måde er udløbet.
- c. Kontroller Accofilens udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må du ikke bruge den.
- d. For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt skal du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. Du må ikke opvarme Accofil på anden vis (for eksempel hverken i mikroovn eller i varmt vand).
- e. **Vask hænderne grundigt.**
- f. Find et bekvemt sted med godt lys og anbring udstyret, hvor du let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Accofil og spritservietten).

## Sådan forbereder du indsprøjtningen af Accofil

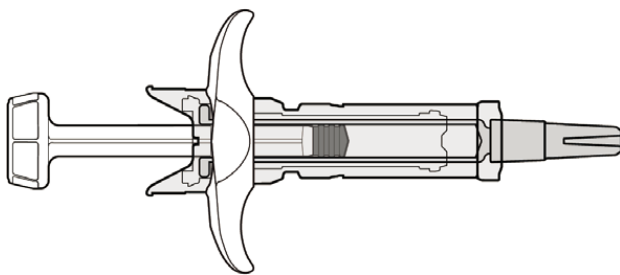
Før injektion af Accofil skal du gøre følgende:

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tapes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

## Trin 1: Kontrollér at enheden er intakt

Vær sikker på, at enheden er intakt/ikke beskadiget. Du må ikke anvende præparatet, hvis du bemærker nogen form for beskadigelse (brud på injektionssprøjte eller kanylens beskyttelseshætte) eller løse komponenter. Hvis kanylens beskyttelseshætte er i sikkerhedsposition før brug – som vist på billede 9 – betyder dette, at enheden allerede har været brugt. Som tommelfingerregel må præparatet ikke anvendes, hvis det ikke er i overensstemmelse med billede 1. Er dette tilfældet, så bortskaffes præparatet i en kanylebeholder.

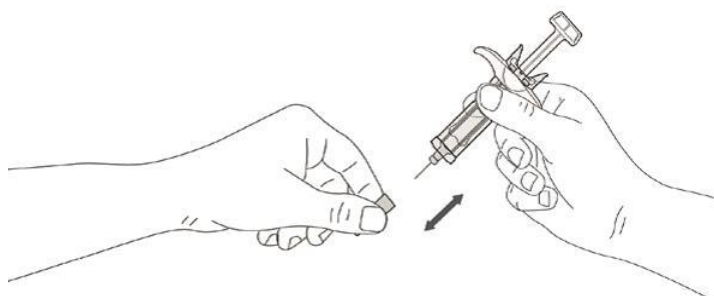
## Billede 1



## Trin 2: Fjern kanylehætten

1. Fjern beskyttelseshætten som vist på billede 2. Hold omkring kanylens beskyttelseshætte med den ene hånd – med kanylens spids væk fra dig og uden at røre ved stempelstangen. Træk beskyttelseshætten af med en lige bevægelse med den anden hånd. Efter beskyttelseshætten er fjernet, bortskaffes den i kanylebeholderen.
2. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadeligt.
3. Sprøjten kan indeholde mere væske, end du skal bruge. Brug skalaen på sprøjtecylinderen til at afmåle den dosis Accofil, som lægen har ordineret, på følgende måde: Pres overskydende væske ud af sprøjten ved at trykke stemplet i til det antal milliliter (ml), der svarer til den ordinerede dosis.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at sprøjten indeholder den korrekte dosis Accofil.
5. Nu kan du bruge den fyldte injektionssprøjte.

## Billede 2



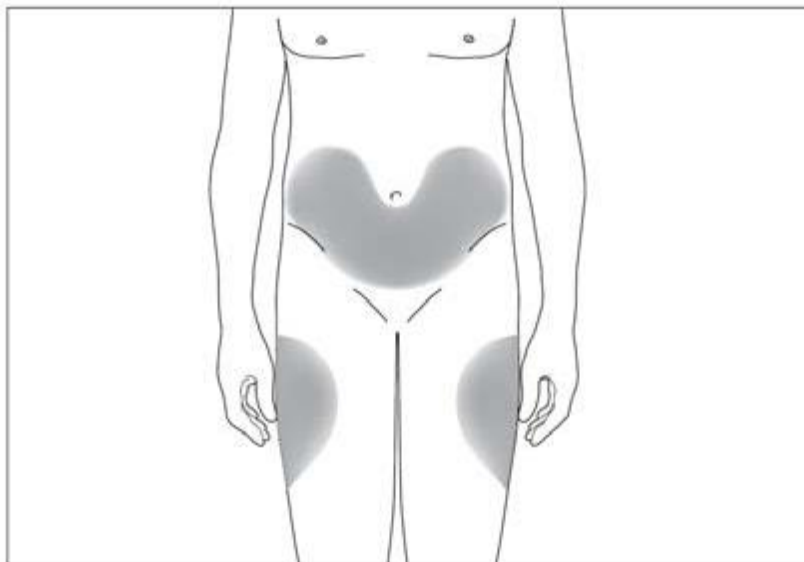
## Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

- øverst på lårene
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se billede 3).

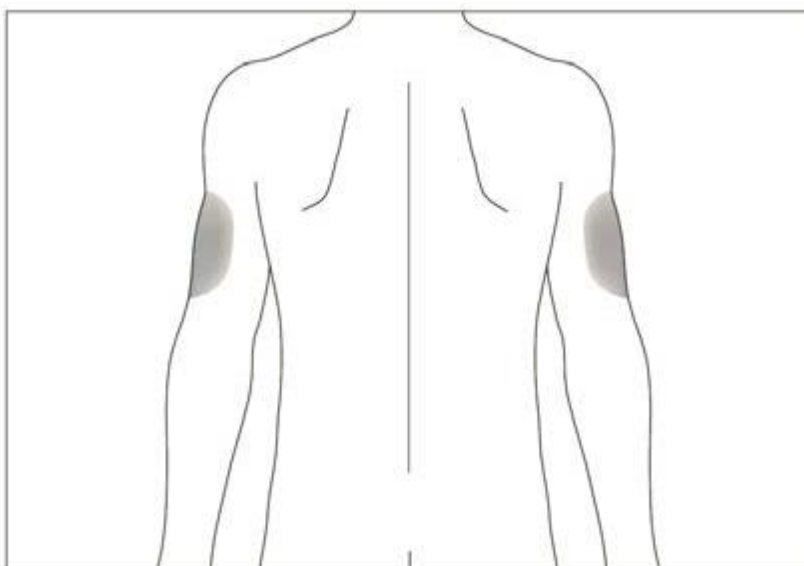


**Billede 3**



Hvis indsprøjtningen gives af en anden person, kan den også gives bag på armene (se billede 4).

**Billede 4**



Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at nedsætte risikoen for ømhed ved injektionsstedet.

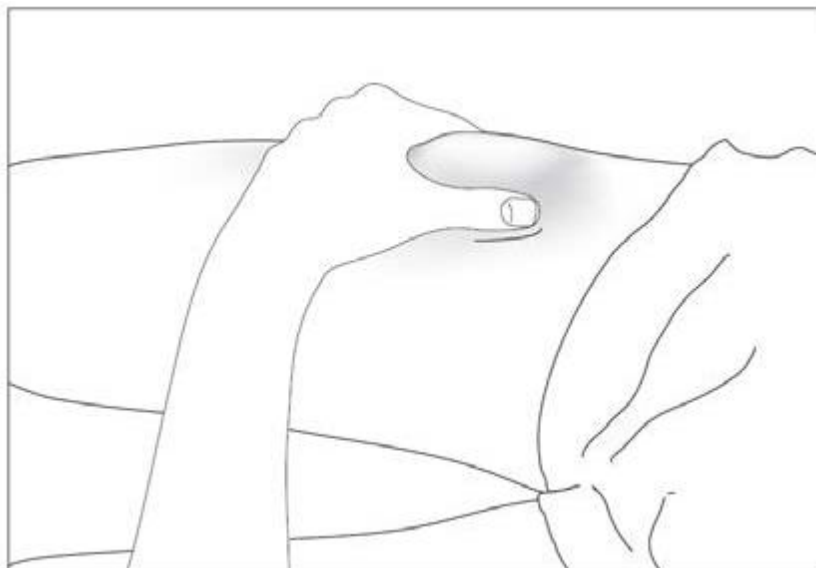
**Trin 3: Stik kanylen ind**

- Klem let sammen om huden på injektionsstedet med den ene hånd  
Kanylen stikkes ind i injektionsstedet i en 45-90 graders vinkel med den anden hånd - uden at stempelstangens hoved berøres (se billede 6 og 7).

**Sådan gives indsprøjtningen**

Desinficer indsprøjtningssedet med en spritserviet og tag godt fat i huden med tommel- og pegefingern uden at klemme til (se billede 5).

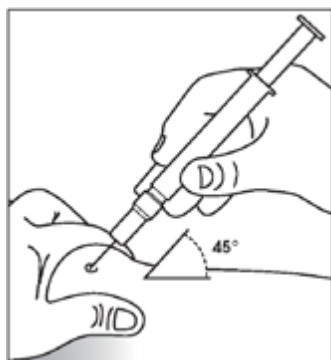
**Billede 5**



#### Fyldt sprøjte uden kanylebeskytter

- Stik kanylen helt ind i huden, som sygeplejersken eller lægen har vist dig (se billede 6).
- Træk stemplet lidt tilbage for at tjekke, at du ikke har ramt et blodkar. Hvis du kan se blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen fra huden og stikke den ind et andet sted.
- Mens huden fastholdes mellem fingrene, trykkes stemplet langsomt og jævnt ned, indtil hele dosen er blevet injiceret, og stemplet ikke kan trykkes yderligere ned. Tryk stadig på stemplet!
- Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret.
- Når væsken er injiceret, fjernes kanylen fra huden, mens du stadig trykker på stemplet. Derefter slippes huden.
- Anbring den brugte sprøjte i en affaldsbeholder. Hver sprøjte må kun anvendes til én indsprøjtning.

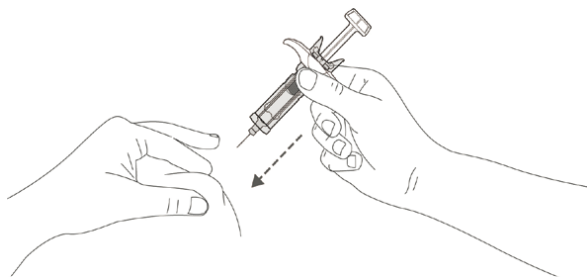
#### **Billede 6**



#### Fyldt sprøjte med kanylebeskytter

- Før kanylen helt ind under huden, sådan som sygeplejersken eller lægen har vist dig.
- Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at du ikke har punkteret et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv indsprøjtningen et andet sted.
- Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret, og følg instruktionerne nedenfor.

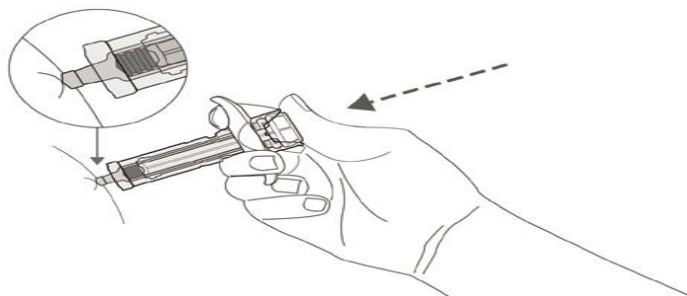
#### **Billede 7**



#### Trin 4: Injektion

Anbring din tommelfinger på stempelstangens hoved. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført (se billede 8). Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført.

#### Billede 8



#### Trin 5: Kanylebeskytter

Sikkerhedssystemet bliver aktiveret, når stempelstangen er trykket helt i bund:

- Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved
- Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren (se billede 9).

#### Billede 9



#### OBS!

Hvis du har problemer, må du endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

#### Bortskaffelse af anvendte sprøjter

- Kanylebeskytteren forhindrer stikulykker efter brug, så yderligere sikkerhedsforanstaltninger ved bortskaffelse er ikke nødvendige. Følg de instruktioner, du har fået af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, når du bortskaffer sprøjten.

#### Hvis du har brugt for meget Accofil

Tag ikke en højere dosis, end lægen har ordineret. Hvis du tror, at du har injiceret mere Accofil, end du burde, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

### **Hvis du har glemt at bruge Accofil**

Hvis du har sprunget en injektion over eller har injiceret for lidt, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om..

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl straks din læge** under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtrykfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- hvis du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*).
- hvis du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- hvis du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørrelse af milten (splenomegali) eller bristning af milten).
- hvis du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri)
- hvis du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt.

Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver akut lægehjælp.

- hvis du har en kombination af følgende symptomer:
  - feber eller kulderystelser eller følelse af at være meget kold, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstrem smerte eller ubehag og klam eller svedig hud.

Disse kan være symptomer på en tilstand kaldet blodforgiftning (også kaldet "sepsis"), hvilket er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, der kan være livstruende og kræver akut lægehjælp.

En almindelig bivirkning under brug af Accofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskel- og ledsmerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Der kan ses et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni) hos normale stamcelledonorer. Din læge vil overvåge dette.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- kvalme

- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)
- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- betændelse i lungen (bronkitis)
- øvre luftvejsinfektion
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (søvnløshed)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- smerter i mund og hals (oropharyngeal smerte)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- smerter i munden
- forstørrelse af leveren (hepatomegali)
- udslæt
- rødme i huden (erytem)
- muskelkrampe
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generaliseret svaghed (asteni)
- generelt følelse af utilpashed
- hævelse i hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- stigning i antal af hvide blodlegemer (leukocytose)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- afvisning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)
- høje urinsyreniveauer i blodet, hvilket kan forårsage gigt (hyperuricaemia)
- leverskader forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)
- blødning i lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- bulet hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- sygdom, der nedsætter knogletætheden, hvilket gør dem svagere, mere porøse og sandsynligvis øger risikoen for brud (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.
- kraftige smerter i knogler, bryst, tarme eller led (seglcellekrise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af leddene, der minder om podagragigt (pseudogout)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væskeerne i din krop, hvilket kan føre til hævelser (væskevolumenforstyrrelser)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben og til tider i ansigt og på hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (rheumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer i urinen
- fald i knogletæthed

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke fryses.

Injektionssprøjten kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode, som slutter inden den anførte udløbsdato og højst må vare 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Brug ikke Accofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Accofil indeholder**

- Aktivt stof: filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 12 mill (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml, svarende til 0,6 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

## Udseende og pakningsstørrelser

Accofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion i en fyldt injektionssprøjte med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,2 ml opløsning.

Accofil findes i pakninger, der indeholder 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter med eller uden fortil monteret kanylebeskytter samt spritserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

## Producent

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

## Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. På grund af den mulige risiko for mikrobiologisk kontaminering er Accofil injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utilsigtet nedfrysning påvirker ikke stabiliteten af Accofil negativt. Accofil bør IKKE anvendes, hvis det har været udsat for frostgrader i mere end 48 timer eller har været nedfrosset mere end én gang.

For at forbedre sporbarheden af granulocyt-kolonistimulerende faktorer, bør produktnavnet (Accofil) og batchnummer på det indgivne produkt optages tydeligt i patientens journal.

Accofil bør ikke fortyndes i natriumchloridinjektionsvæske. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end den nedenfor beskrevne, kan det blive adsorberet til glas og plast.

Om nødvendigt kan Accofil fortyndes med 5 % glucoseinjektionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Ved patienter, der behandles med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføres humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slut-injektionsvolumen på 20 ml og en totaldosis af filgrastim på mindre end 30 ME (300 mikrogram), skal det tilsættes 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbumin.

Ved fortynding i 5 % glucose er Accofil forligeligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

#### Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

#### Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektionen for at forhindre stikskader. Dette påvirker ikke brugen af sprøjten – denne bruges som normalt. Tryk stempelstangen ned og giv et fast tryk ved slutningen af injektionen for at sikre, at tømning af sprøjten er fuldført. Klem godt fast om huden, indtil injektionen er fuldført. Hold sprøjten stille, og løft langsomt din tommelfinger fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig opad med tommelfingeren, og fjederen vil trække kanylen tilbage fra stedet ind i kanylebeskytteren.

#### Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Accofil 70 ME/0,73 ml (0,96 mg/ml) injektions-/infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil
3. Sådan skal du bruge Accofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Accofil er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granulocyt-koloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe lægemidler ved navn cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der dannes naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi, så de kan bruges som et lægemiddel. Accofil virker ved at ansproge knoglemarven, så den producerer flere hvide blodlegemer.

Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Accofil stimulerer knoglemarven til hurtigt at producere flere hvide blodlegemer.

Accofil anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- inden højdosis-kemoterapi til at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni, for at hjælpe med at forebygge infektioner
- hos patienter med fremskreden hiv-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Accofil**

##### **Brug ikke Accofil**

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Accofil (anført i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Accofil.

Fortæl det til lægen, før du påbegynder behandlingen, hvis du har:

- Seglcelleanæmi, da Accofil kan medføre seglcellekrise.
- Osteoporose (knogleskørhed)

Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandling med Accofil:

- Får smerter øverst til venstre i maven, smerter under ribbenene i venstre side eller yderst på venstre skulder (det kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis en sprængt milt).
- Bemærker blå mærker eller unormale blødninger (det kan være symptomer på en sygdom i blodpladerne (trombocytopeni)), og blodet kan have sværere ved at størkne.
- Får pludselige tegn på allergi som udslæt, kløe eller nældefeber i huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- Bliver hævet i ansigtet eller på anklerne, får blod i urinen, eller urinen er brunlig, eller du bemærker, at du tisser mindre end du plejer (glomerulonefritis).
- Får symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Der er sjældne indberetninger om dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

## **Manglende reaktion på filgrastim**

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil lægen undersøge årsagen. Det indbefatter undersøgelse af, om du har udviklet antistoffer, der neutraliserer aktiviteten af filgrastim.

Lægen vil muligvis ønske at overvåge dig nøjere. Se [afsnit 4](#) i denne indlægsseddel.

Hvis du lider af alvorlig, kronisk neutropeni, kan der være risiko for, at du udvikler kræft i blodet (leukæmi, myelodysplastisk syndrom [MDS]). Du bør tale med lægen om risiciene for at udvikle kræft i blodet, og hvilke test, der skal udføres. Hvis du udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at du vil gøre det, må du kun anvende Accofil efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være i alderen 16 til 60 år.

## **Vær ekstra forsigtig med andre produkter, der stimulerer hvide blodlegemer**

Accofil tilhører en gruppe produkter, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Lægen skal altid registrere det nøjagtige produkt, som du anvender.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Accofil**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Accofil er ikke blevet undersøgt hos gravide og ammende kvinder.

Accofil frarådes under graviditet.

Det er vigtigt, at du meddeler lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer

- tror at du måske er gravid, eller
- planlægger at blive gravid

Hvis du bliver gravid under behandlingen med Accofil, skal du straks fortælle det til din læge.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Accofil.

### **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Accofil kan have en mindre indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Du tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have taget Accofil og inden kørsel eller betjening af maskiner.

### **Accofil indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **Accofil indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Allergi over for naturgummi (latex). Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan forårsage en allergisk reaktion.

## **3. Sådan skal du bruge Accofil**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Sådan indgives Accofil og så meget skal jeg tage**

Accofil indgives som regel som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion). Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Accofil du skal tage.

Patienter, der får en knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis Accofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvstransplantationen.

Du eller dine omsorgspersoner kan få instruktion i, hvordan man giver en subkutan injektion, så du kan fortsætte behandlingen hjemme. Men du må ikke prøve at gøre dette, medmindre du først har fået grundig instruktion af lægen eller sygeplejersken.

### **Hvor længe skal jeg tage Accofil?**

Du skal tage Accofil, indtil antallet af dine hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget almindelige blodprøver for at kontrollere antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Accofil.

## Brug til børn

Accofil anvendes til at behandle børn, som får kemoterapi, eller lider af svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen til børn, der får kemoterapi, er den samme som for voksne..

## Sådan giver du dig selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv indsprøjtninger med Accofil. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før du har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du er i tvivl om, hvordan du injicerer dig selv, eller hvis du har spørgsmål.

## Sådan injicerer du Accofil

Du skal give indsprøjtningen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. Du skal tage indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

## Nødvendigt udstyr

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en fyldt lægemiddelsprøjte med Accofil,
- en spritserviet eller lignende.

## Sådan gør du dig klar til at give dig selv en subkutan injektion af Accofil

Sørg for, at kanylehætten forbliver på sprøjten, lige indtil du er klar til at tage injektionen.

- Tag lægemiddelsprøjten med Accofil ud af køleskabet.
- Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis sidste dato i den nævnte måned er overskredet, hvis sprøjten har været opbevaret uden for køleskab i mere end 15 dage, eller hvis brugstiden på anden måde er udløbet.
- Kontroller Accofilens udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må du ikke bruge den.
- For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt skal du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. Du må **ikke** opvarme Accofil på anden vis (for eksempel i mikroovn eller i varmt vand).
- Vask hænderne grundigt.**
- Find et bekvemt sted med godt lys, og anbring udstyret, hvor du let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Accofil og spritserviet).

## Sådan forbereder du indsprøjtningen af Accofil

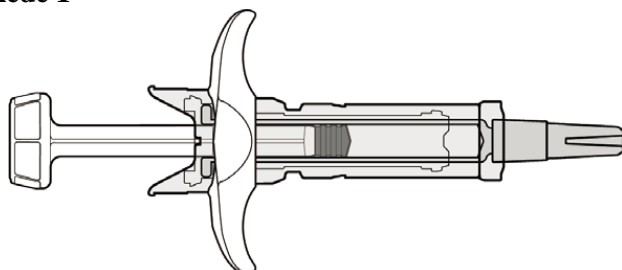
Før injektion af Accofil skal du gøre følgende:

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

### Trin 1: Kontrollér at enheden er intakt

Vær sikker på, at enheden er intakt/ikke beskadiget. Du må ikke anvende præparatet, hvis du bemærker nogen form for beskadigelse (brud på injektionssprøjte eller kanylens beskyttelseshætte) eller løse komponenter. Hvis kanylens beskyttelseshætte er i sikkerhedsposition før brug – som vist på billede 9 – betyder dette, at enheden allerede har været brugt. Som tommelfingerregel må præparatet ikke anvendes, hvis det ikke er i overensstemmelse med billede 1. Er dette tilfældet, så bortskaffes præparatet i en kanylebeholder.

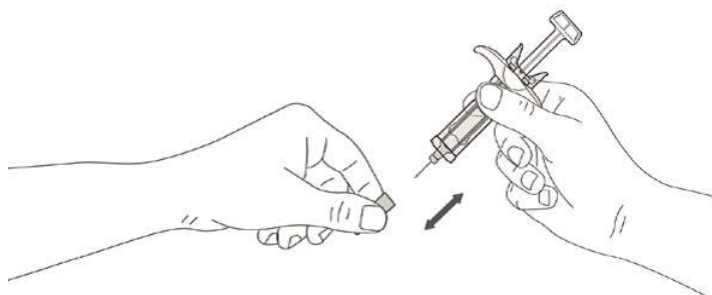
### Billede 1



## Trin 2: Fjern kanylehætten

1. Fjern beskyttelseshætten som vist på billede 2. Hold omkring kanylens beskyttelseshætte med den ene hånd – med kanylens spids væk fra dig og uden at røre ved stempelstangen. Træk beskyttelseshætten af med en lige bevægelse med den anden hånd. Efter beskyttelseshætten er fjernet, bortskaffes den i kanylebeholderen.
2. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadeligt.
3. Sprøjten kan indeholde mere væske, end du skal bruge. Brug skalaen på sprøjtecylinderen til at afmåle den dosis Accofil, som lægen har ordineret, på følgende måde: Pres overskydende væske ud af sprøjten ved at trykke stemplet i til det antal milliliter (ml), der svarer til den ordinerede dosis.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at sprøjten indeholder den korrekte dosis Accofil.
5. Nu kan du bruge den fyldte injektionssprøjte.

## Billede 2

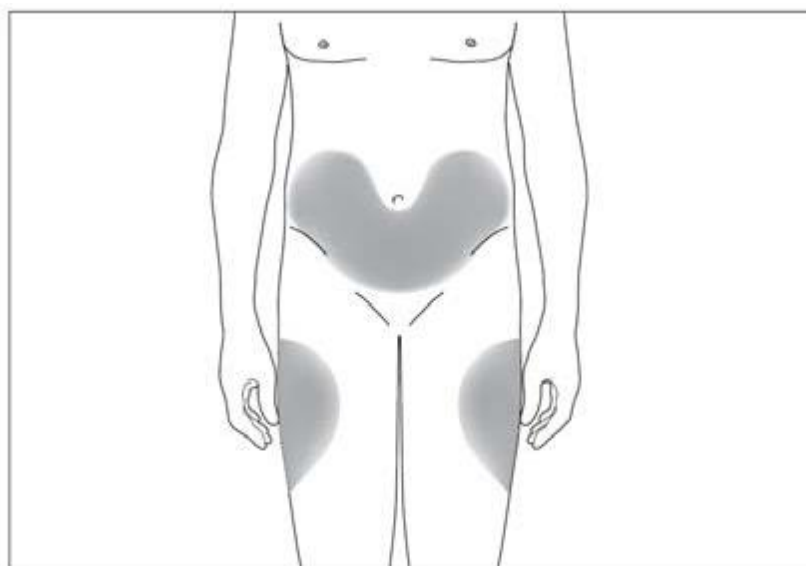


## Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

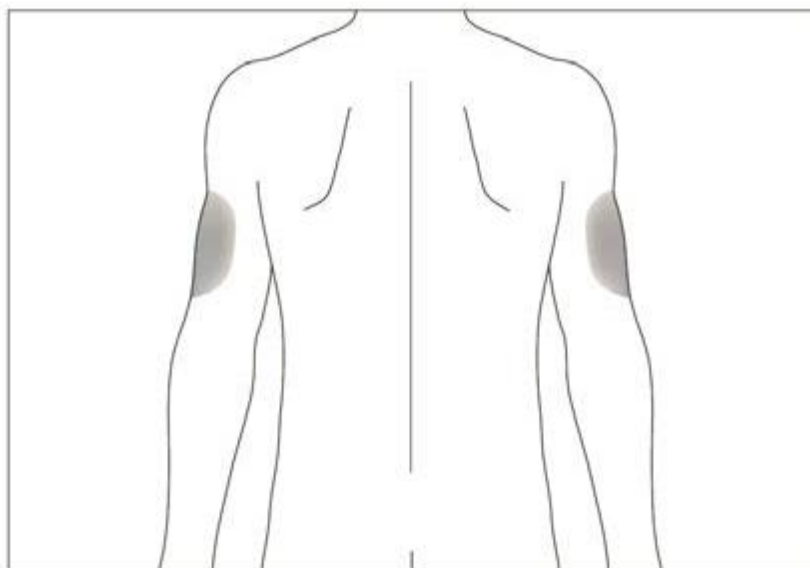
- øverst på lårene
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se billede 3).

## Billede 3



Hvis indsprøjtningen gives af en anden, kan den også gives bag på armene (se billede 4).

## Billede 4



Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at nedsætte risikoen for ømhed ved injektionsstedet.

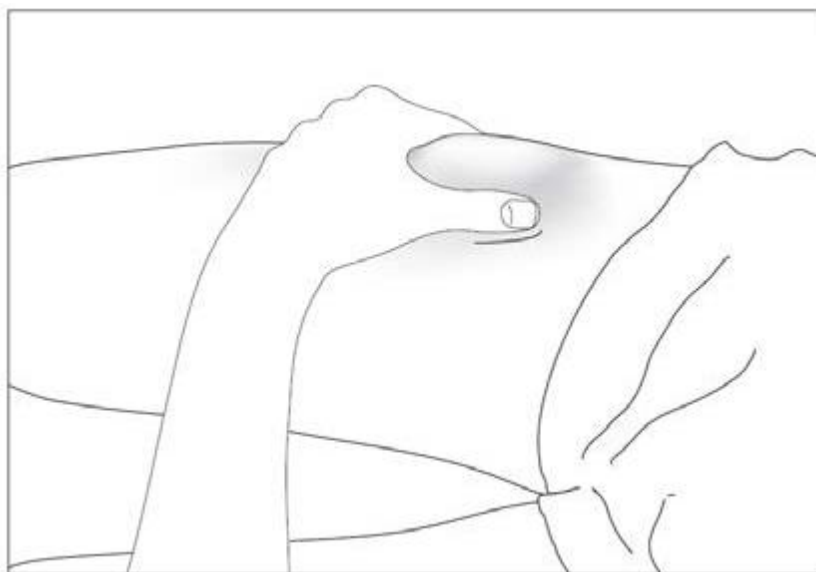
### **Trin 3: Stik kanylen ind**

- Klem let sammen om huden på injektionsstedet med den ene hånd
- Kanylen stikkes ind i injektionsstedet i en 45-90 graders vinkel med den anden hånd - uden at stempelstangens hoved berøres (se billede 6 og 7).

### **Sådan gives indsprøjtningen**

Desinficer indsprøjtningssstedet med en spritserviet, og tag godt fat i huden med tommel- og pegefingern uden at klemme til (se billede 5).

### **Billede 5**

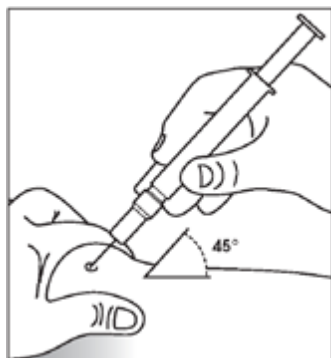


### Fylt sprøjte uden kanylebeskytter

- a. Stik kanylen helt ind i huden som sygeplejersken eller lægen har vist dig (se billede 6).
- b. Træk stemplet lidt tilbage for at tjekke, at du ikke har ramt et blodkar. Hvis du kan se blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen fra huden og stikke den ind et andet sted.

- c. Mens huden fastholdes mellem fingrene, trykkes stemplet langsomt og jævnt ned, indtil hele dosen er blevet injiceret, og stemplet ikke kan trykkes yderligere ned. Tryk stadig på stemplet!
- d. Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret.
- e. Når væsken er injiceret, fjernes kanylen fra huden, mens du stadig trykker på stemplet. Derefter slippes huden.
- f. Anbring den brugte sprøjte i en affaldsbeholder. Hver sprøjte må kun anvendes til én indsprøjtning.

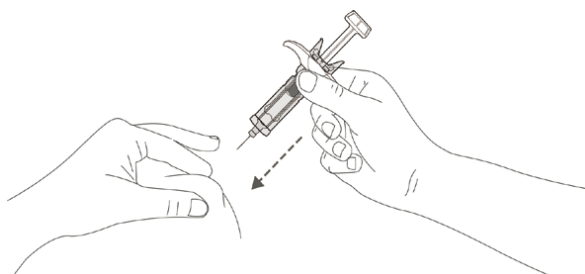
#### Billede 6



#### Fyldt sprøjte med kanylebeskytter

- Før kanylen helt ind under huden, sådan som sygeplejersken eller lægen har vist dig.
- Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at du ikke har punkteret et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv indsprøjtningen et andet sted.
- Injicer kun den dosis, som lægen har ordineret, og følg instruktionerne nedenfor.

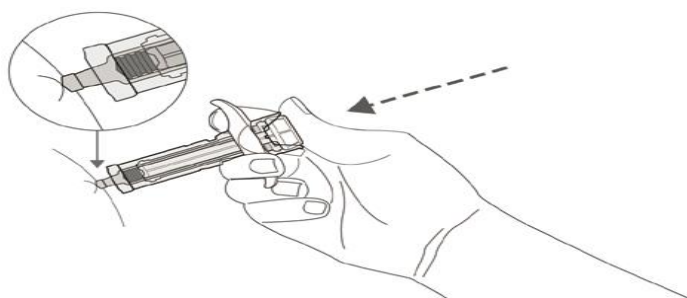
#### Billede 7



#### Trin 4: Injektion

Anbring din tommelfinger på stempelstangens hoved. Tryk stempelstangen i bund med et **fast tryk** til sidst for at sikre, at tømningen af sprøjten er gennemført (se billede 8). Hold huden i et sikkert greb, indtil injektionen er gennemført.

#### Billede 8

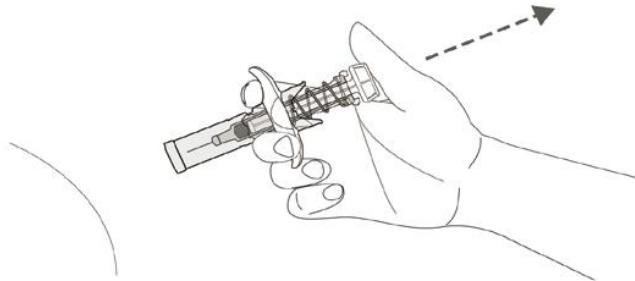


## Trin 5: Kanylebeskytter

Sikkerhedssystemet bliver aktiveret, når stempelstangen er trykket helt i bund:

- Hold sprøjten stille og løft langsomt tommelfingeren fra stempelstangens hoved
- Stempelstangen vil bevæge sig op med tommelfingeren og fjederen vil trække kanylen tilbage fra injektionsstedet og ind i kanylebeskytteren (se billede 9).

Billede 9



### OBS!

Hvis du har problemer, må du endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

### Bortskaffelse af anvendte sprøjter

Kanylebeskytteren forhindrer stikulykker efter brug, så yderligere sikkerhedsforanstaltninger ved bortskaffelse er ikke nødvendige. Følg de instruktioner, du har fået af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, når du bortskaffer sprøjten.

### Hvis du har brugt for meget Accofil

Tag ikke en højere dosis, end lægen har ordineret. Hvis du tror, at du har injiceret mere Accofil, end du burde, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

### Hvis du har glemt at bruge Accofil

Hvis du har sprunget en injektion over eller har injiceret for lidt, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om..

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl straks din læge** under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtrykfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- hvis du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS).
- hvis du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- hvis du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørrelse af milten (splenomegali) eller bristning af milten). Hvis du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri)



- hvis du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt.

Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver akut lægehjælp.

- hvis du har en kombination af følgende symptomer:
  - feber eller kulderystelser eller følelse af at være meget kold, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstrem smerte eller ubehag og klam eller svedig hud.

Disse kan være symptomer på en tilstand kaldet blodforgiftning (også kaldet "sepsis"), hvilket er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, der kan være livstruende og kræver akut lægehjælp.

En almindelig bivirkning under brug af Accofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskel- og ledsmerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Der kan ses et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni) hos normale stamcelledonorer. Din læge vil overvåge dette.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- kvalme
- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)
- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- betændelse i lungen (bronkitis)
- øvre luftvejsinfektion
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (søvnløshed)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- smerter i mund og hals (oropharyngeal smerte)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- smerter i munden
- forstørrelse af leveren (hepatomegali)
- udslæt
- rødme i huden (erytem)

- muskelkrampe
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generaliseret svaghed (asteni)
- generelt følelse af utilpashed
- hævelse i hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- stigning i antal af hvide blodlegemer (leukocytose)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- afvisning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)
- høje urinsyreniveauer i blodet, hvilket kan forårsage gigt (hyperuricaemia)
- leverskader forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)
- blødning i lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- bulet hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- sygdom, der nedsætter knogletætheden, hvilket gør dem svagere, mere porøse og sandsynligvis øger risikoen for brud (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.
- kraftige smerter i knogler, bryst, tarme eller led (seglcellekrise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af leddene, der minder om podagragigt (pseudogout)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væskeerne, hvilket kan føre til hævelser (væskevolumenforstyrrelser)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben og til tider i ansigt og på hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (rheumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer i urinen
- fald i knogletæthed

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte **via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte

efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke fryses.

Injektionssprøjten kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode, som skal slutte inden den anførte udløbsdato og højst må vare 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Brug ikke Accofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Accofil indeholder**

- Aktivt stof: filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 70 mill (700 mikrogram) filgrastim i 0,73 ml, svarende til 0,96 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Accofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion i en fyldt injektionssprøjte og med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,73 ml opløsning.

Accofil findes i pakninger, der indeholder 1, 3, 5, 7 eller 10 fyldte injektionssprøjter med eller uden fortil monteret kanylebeskytter samt spritserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Producent**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret:**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Accofil indeholder ingen konserveringsmidler. På grund af den mulige risiko for mikrobiologisk kontaminering er Accofil injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utløst nedfrysning påvirker ikke stabiliteten af Accofil negativt. Accofil bør IKKE anvendes, hvis det har været udsat for frostgrader i mere end 48 timer eller har været nedfrosset mere end én gang.

For at forbedre sporbarheden af granulocyt-kolonistimulerende faktorer bør produktnavnet (Accofil) og batchnummer på det indgivne produkt optages tydeligt i patientens journal

Accofil bør ikke fortyndes i natriumchloridinjektionsvæske. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end den nedenfor beskrevne, kan det blive adsorberet til glas og plast.

Om nødvendigt kan Accofil fortyndes med 5 % glucoseinjektionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Ved patienter, der behandles med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføjes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slutinjektionsvolumen på 20 ml og en totaldosis af filgrastim på mindre end 30 ME (300 mikrogram) skal det tilsættes 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbumin.

Ved fortynding i 5 % glucose er Accofil forligneligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er dokumenteret i 30 timer ved 25 °C ± 2°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 30 timer ved 25 °C ± 2°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektionen for at forhindre stikskader. Dette påvirker ikke brugen af sprøjten – denne bruges som normalt. Tryk stempelstangen ned og giv et fast tryk ved slutningen af injektionen for at sikre, at tømning af sprøjten er fuldført. Klem godt fast om huden, indtil injektionen er fuldført. Hold sprøjten stille, og løft langsomt din tommelfinger fra stempelstangens hoved. Stempelstangen vil bevæge sig opad med tommelfingeren, og fjederen vil trække kanylen tilbage fra stedet ind i kanylebeskytteren.

Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskytter

Administrer dosis i henhold til standardprotokollen.

**Hvis en fyldt injektionssprøjte tabes på en hård overflade, må den ikke anvendes.**

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.