

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (ME)/300 microgram filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Concentraat voor oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Accofil is geïndiceerd voor de duurverkorting van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), en de duurverkorting van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie. De veiligheid en werkzaamheid van Accofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Accofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Accofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen, en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan  $1,0 \times 10^9/l$ ) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Accofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologiecentrum dat ervaring heeft met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende factor

(G-CSF) en hematologie, en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en afereseprocedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

#### Dosering

##### Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient minstens 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van 230 µg/m<sup>2</sup>/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van filgrastim moet worden voortgezet totdat het verwachte nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is en het normale aantal neutrofielen weer bereikt wordt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met filgrastim. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met filgrastim echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadirpunt gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer de normale waarde heeft bereikt. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met filgrastim, vóór het verwachte nadirpunt voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

##### Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmerginfusie worden toegediend.

Nadat het nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis filgrastim als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Aantal neutrofielen	Dosisaanpassing filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Stoppen met filgrastim
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode afneemt tot < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, moet de dosis filgrastim weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	

ANC = absoluut aantal neutrofielen

##### Voor mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

De aanbevolen dosis filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME (10 µg)/kg/dag, toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: 1 of 2 leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van filgrastim dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag vanaf de eerste dag na stopzetting van de chemotherapie totdat het

verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van  $< 0,5 \times 10^9/l$  tot  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

#### Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet filgrastim gedurende 4-5 opeenvolgende dagen te worden toegediend in een dosis van 1 ME (10 µg)/kg/dag. Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

#### Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

##### *Congenitale neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME (12 µg)/kg/dag, als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Idiopathische of cyclische neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Dosisaanpassingen*

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen  $1,5 \times 10^9/l$  of meer bereikt is en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis, naargelang van de respons van de patiënt worden verdubbeld of gehalveerd. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de  $1,5 \times 10^9/l$  en  $10 \times 10^9/l$  te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische onderzoeken had 97% van de patiënten die een respons vertoonden, een volledige respons bij doses van  $\leq 24$  µg/kg/dag. De veiligheid van filgrastim op lange termijn in een dosis hoger dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

#### Bij patiënten met HIV-infectie

##### *Ter correctie van neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, met titratie tot een maximum van 0,4 ME (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). In klinische studies reageerde  $> 90\%$  van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ( $< 10\%$ ) waren doses tot 1,0 ME (10 µg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

##### *Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen*

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME (300 µg)/dag wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen hoger dan  $2,0 \times 10^9/l$  te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME (300 µg)/dag gedurende 1-7 dagen per week nodig om het  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven, met een mediane dosisfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met een ernstig verstoorde nier- of leverfunctie laten zien dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar is met dat van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

#### *Gebruik bij pediatrische patiënten met SCN en kanker*

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de pediatrische patiënten behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsaanbevelingen bij pediatriche patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

#### *Wijze van toediening*

##### *Gangbare cytotoxische chemotherapie*

Filgrastim kan worden gegeven als dagelijkse subcutane injectie, of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in 5% glucoseoplossing gegeven gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

##### *Bij patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie*

Filgrastim kan worden gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient te worden verdund in 20 ml van een 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

##### *Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie gevolgd door autologe PBPC-transplantatie ondergaan*

###### *Filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie:*

Filgrastim mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

###### *Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie*

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

##### *Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie*

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

#### Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Voor congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

#### Bij patiënten met HIV-infectie

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen, moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Bijzondere waarschuwing en voorzorgen voor alle indicaties

##### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

##### Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gemeld. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

##### Glomerulonefritis

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim of pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het staken van de behandeling met filgrastim of pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

##### Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is geconstateerd na toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gevolgd en krijgen een standaard symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

##### Splenomegalie en miltruptuur

In het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn bij patiënten en gezonde donoren gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of pijn in de schouder rapporteren. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

#### Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

#### Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose van blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

#### Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim-toediening bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t (8; 21), t (15; 17) en inv (16)] zijn niet vastgesteld.

#### Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van  $100 \times 10^9/l$  of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal leukocyten meer dan  $50 \times 10^9/l$  bedraagt na het verwachte nadirpunt, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Wanneer filgrastim wordt toegediend voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening pas te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op zoals verwacht met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

#### Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden, omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en aantal witte bloedcellen). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was gestopt. Zie ook rubriek 4.8.

## Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in verband met comorbiditeiten

### *Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en bij sikkelcelziekte*

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven voor patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte.

### *Osteoporose*

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botaandoeningen die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

## Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

### *Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie*

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering van de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit, waaronder cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijfinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

### *Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten*

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bv. de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

### *Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij patiënten met borst- en longkanker*

In het postmarketing-observatieonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een ander G-CSF-geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker. Een soortgelijk verband tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Desondanks dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gemonitord te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

## Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk op de neutrofiele voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume, werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij



patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botscaans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

##### Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (alleen filgrastim, of filgrastim in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtests met CD34<sup>+</sup>-cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

##### Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische stoffen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een PBPC-transplantatie wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

##### Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34<sup>+</sup>-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34<sup>+</sup>-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van een minimumopbrengst van  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

#### Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag enkel worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag enkel worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamcelddonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

Vorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  gemeld, die werden toegeschreven aan de leukafereseprocedure.

Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$  voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes  $< 75 \times 10^9/l$  is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

#### Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemische ontwikkeling.

#### Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette controle van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

#### Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige telling van het aantal bloedcellen, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

#### Andere bijzondere voorzorgen

Oorzaken van transiënte neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen en bij patiënten met auto-immune neutropenie zijn niet vastgesteld.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

##### Aantal bloedcellen

Het absolute aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van filgrastim een zeer snelle respons vertonen en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

##### Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcelaantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

##### Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

##### Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex),

dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als een myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode van 24 uur vóór, tot 24 uur na chemotherapie niet aanbevolen. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten dat tegelijkertijd werd behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil, duiden erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke interactie schadelijk is.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryoverlies is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentaire passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Accofil heeft wellicht geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Na de toediening van Accofil kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en 'Acute

*Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruftuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN), ‘*Graft versus Host Disease*’ (GvHD) bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker was skeletspierstelselpijn licht of matig bij 10% van de patiënten, en ernstig bij 3% van de patiënten.

#### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeër vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeër vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urinewegen		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Trombocytopenie, anemie <sup>c</sup>	Splenomegalie <sup>a</sup> , verlaagd hemoglobinegehalte <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Miltruftuur <sup>a</sup> , sikkelcelanemie met crisis
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Graft-versus-host ziekte <sup>b</sup> , Overgevoelighed <sup>a</sup> Geneesmiddel overgevoelighed	Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust <sup>c</sup>  Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd	Hyperurikemie, Bloedurinezuur verhoogd	Bloedglucose verlaagd, Pseudojicht <sup>b</sup> (chondrocalcinose pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapeloosheid		

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>a</sup>	Duizeligheid, hypo-esthesie, paresthesie		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie Hypertensie	Veno-occlusieve ziekte <sup>d</sup>	Capillairleksyn-droom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hemoptoë Dyspneu Hoesten <sup>a</sup> Orofaryngeale pijn <sup>a,c</sup> Epistaxis	Acuut ademhalingsnoedsyndroom <sup>a</sup>  Ademhalingsinsufficiëntie <sup>a</sup>  Longoedeem <sup>a</sup>  Interstitiële longziekte <sup>a</sup>  Longinfiltraat <sup>a</sup>  Longbloeding  Hypoxie	
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Diarree <sup>a,c</sup> Braken <sup>a,c</sup> Misselijkheid <sup>a</sup>	Obstipatie <sup>c</sup> Orale pijn		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Bloedalkalinefosfatase verhoogd  Hepatomegalie	Gamma-glutamyltransferase verhoogd  Aspartaat-aminotransferase verhoogd	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Huiduitslag <sup>a</sup>  Erytheem	Maculopapulair uitslag	Sweet-syndroom (acute febrile neutrofiele dermatose) Cutane vasculitis <sup>a</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Musculoskeletale pijn <sup>c</sup>	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid  Exacerbatie van reumatoïde artritis
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Dysurie  Hematurie	Proteïnurie	Urineafwijking en Glomerulonefritis

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid <sup>a</sup> Slijmvliesontsteking <sup>a</sup> Pyrexie	Pijn op de borst <sup>a</sup> Asthenie <sup>a</sup> Pijn <sup>a</sup> Malaise <sup>e</sup> Perifeer oedeem <sup>e</sup>	Reactie op de plaats van injectie	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Transfusiereactie <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>b</sup>Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

<sup>c</sup>Hieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

<sup>d</sup>Gevalen kwamen voor in de postmarketingsituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

<sup>e</sup>Bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die filgrastim kregen dan bij patiënten die placebo kregen, en waren gerelateerd aan de sequelae van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### GvHD

Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1)

##### Capillairleksyndroom

Gevalen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapiemedicijnen nemen of aferese ondergaan (zie rubriek 4.4).

##### Sweet-syndroom

Bij patiënten behandeld met filgrastim zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) gemeld.

##### Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingsituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4)

##### Splenomegalie en miltruptuur

Gevalen van splenomegalie en miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

##### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie, die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na IV toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

#### Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

#### Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat) is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim.

#### Leukocytose

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) werd waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

#### Andere speciale populaties

##### *Gebruik bij ouderen*

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassen ( $> 18$  jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om Accofil-gebruik bij ouderen voor andere goedgekeurde Accofil-indicaties te evalueren.

#### Pediatrische patiënten met SCN

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose werden gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**



De effecten van een overdosering met Accofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Accofil is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Accofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloedneutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocytten. Bij sommige patiënten met SCN kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd als respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocyttaire functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myeloïde leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

<b>Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie</b>
---

Publicatie	Onderzoeks-periode	N	Acute graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (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)
Europees retrospectief onderzoek (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)
Internationaal retrospectief onderzoek (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>Analyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

<sup>b</sup>Analyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

### Gebruik van filgrastim voor de PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren, voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen het bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de absolute aantallen neutrofielen in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen bewijzen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van de HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren heeft G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op menselijke endotheelcellen aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

### Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

### Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als intraveneuze toediening volgens eerste-orde-farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met Accofil gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijden.

### Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Filgrastim werd onderzocht in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische werking, waaronder stijging van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Deze veranderingen waren reversibel na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht bij ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en gemiddeld minder levend geboren jongen per nest en lager foetaal gewicht werden waargenomen. Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim dat vergelijkbaar is met Accofil, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling waargenomen in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (no observed adverse effect level) voor embryofoetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkomt met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatieperiodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ( $\geq 20$  µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

IJsazijnzuur  
Natriumhydroxide  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Accofil dient niet verdund te worden met natriumchlorideoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere middelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 48 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Zolang het product nog houdbaar is, en uitsluitend voor ambulant gebruik, mag de patiënt het uit de koelkast halen en eenmaal maximaal 15 dagen lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij 25 °C ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 30 uur bij 25 °C ± 2 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vorgevulde spuiten van type I-glas met een permanent bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de vorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke vorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Elke verpakking bevat één, drie, vijf, zeven of tien vorgevulde spuiten, met of zonder naaldhoes, en alcoholdoekje(s). De verpakkingen zonder blister zijn voor spuiten zonder naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Indien nodig kan Accofil verdund worden in 5% glucose. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan-albumineoplossing worden toegevoegd.

Accofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn vorgevuld met Accofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucoseoplossing, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

### **Gebruik van de vorgevulde spuit met naaldhoes**

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig**

op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes**

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014  
Datum van laatste verlenging: 12 juni 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (ME)/480 microgram filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Concentraat voor oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Accofil is geïndiceerd voor de duurverkorting van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), en de duurverkorting van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van Accofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Accofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Accofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen, en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan  $1,0 \times 10^9/l$ ) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Accofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring heeft met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende (G-CSF) en hematologie, en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en afereseprocedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

#### Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient minstens 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van 230 µg/m<sup>2</sup>/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van filgrastim moet worden voortgezet totdat het verwachte nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is en het normale aantal neutrofielen weer bereikt wordt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met filgrastim. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met filgrastim echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadirpunt gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer de normale waarde heeft bereikt. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met filgrastim, vóór het verwachte nadirpunt voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

#### Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmerginfusie worden toegediend.

Nadat het nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis filgrastim als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Aantal neutrofielen	Dosisaanpassing filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME (5 µg) /kg/dag
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Stoppen met filgrastim
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode afneemt tot < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, moet de dosis filgrastim weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	

ANC = absoluut aantal neutrofielen

#### Voor mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

De aanbevolen dosis filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME (10 µg) /kg/dag, toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: 1 of 2 leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van filgrastim dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME (5 µg) /kg/dag vanaf de eerste dag na stopzetting van de chemotherapie totdat het

verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van  $< 0,5 \times 10^9/l$  tot  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

#### Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet filgrastim gedurende 4-5 opeenvolgende dagen worden toegediend in een dosis van 1 ME (10 µg)/kg/dag. Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

#### Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

##### *Congenitale neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME (12 µg) /kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Idiopathische of cyclische neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Dosisaanpassingen*

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen  $1,5 \times 10^9/l$  of meer bereikt is en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis, naargelang de respons van de patiënt worden verdubbeld of gehalveerd. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de  $1,5 \times 10^9/l$  en  $10 \times 10^9/l$  te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische onderzoeken had 97% van de patiënten die een respons vertoonden, een volledige respons bij doses van  $\leq 24$  µg/kg/dag. De veiligheid van filgrastim op lange termijn in een dosis hoger dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

#### Bij patiënten met HIV-infectie

##### *Ter correctie van neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, met titratie tot een maximum van 0,4 ME (4 µg) /kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). In klinische studies reageerde  $> 90\%$  van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ( $< 10\%$ ) waren doses tot 1,0 ME (10 µg) /kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

##### *Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen*

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME (300 µg) /dag wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen hoger dan  $2,0 \times 10^9/l$  te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME (300 µg) /dag gedurende 1-7 dagen per week nodig om het  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven, met een mediane dosisfrequentie van



3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven.

### Speciale populaties

#### Ouderen

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met een ernstig verstoorde nier- of leverfunctie laten zien dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar is met dat van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

#### Gebruik bij pediatrische patiënten met SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de pediatrische patiënten behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsaanbevelingen bij pediatrische patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

#### Wijze van toediening

#### Gangbare cytotoxische chemotherapie

Filgrastim kan worden gegeven als dagelijkse subcutane injectie, of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in 5% glucoseoplossing gegeven gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen, afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening, dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

#### Bij patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Filgrastim kan worden gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient te worden verdund met 20 ml van een 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

#### Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve myeloablatieve therapie gevolgd door autologe PBPC-transplantatie ondergaan

#### *Filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie*

Filgrastim mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

#### *Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie*

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

*Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie*

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

*Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)*

Voor congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

*Bij patiënten met HIV-infectie*

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen, moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Terugvinden herkomst

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijzondere waarschuwing en voorzorgen voor alle indicaties

*Overgevoeligheid*

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

*Pulmonale bijwerkingen*

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gemeld. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

*Glomerulonefritis*

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim of pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het staken van de behandeling met filgrastim of pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

*Capillairleksyndroom*

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is geconstateerd na toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gevolgd en krijgen een standaard

symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

#### Splenomegalie en miltruptuur

In het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn bij patiënten en gezonde donoren gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of pijn in de schouder rapporteren. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

#### Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

#### Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose van blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

#### Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim-toediening bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t (8; 21), t (15; 17) en inv (16)] zijn niet vastgesteld.

#### Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van  $100 \times 10^9/l$  of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal leukocyten meer dan  $50 \times 10^9/l$  bedraagt na het verwachte nadirpunt, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Wanneer filgrastim wordt toegediend voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening pas te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op zoals verwacht met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

#### Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden, omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde

ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en aantal witte bloedcellen). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

#### Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in verband met comorbiditeiten

##### *Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en bij sikkelcelziekte*

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven voor patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte.

##### *Osteoporose*

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botaandoeningen die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

#### Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

##### *Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie*

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering van de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit, waaronder cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijfinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

##### *Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten*

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bv. de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

##### *Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij patiënten met borst- en longkanker*

In het postmarketing-observatieonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een ander G-CSF-geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker. Een soortgelijk verband tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Desondanks dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gemonitord te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

#### Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk op de neutrofiële voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume,

werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botskans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

##### Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (alleen filgrastim, of filgrastim in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtests met CD34<sup>+</sup>-cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

##### Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische stoffen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een PBPC-transplantatie wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

##### Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34<sup>+</sup>-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34<sup>+</sup>-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van een minimumopbrengst van  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

### Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag enkel worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag enkel worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  gemeld, die werden toegeschreven aan de leukafereseprocedure.

Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$  voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes  $< 75 \times 10^9/l$  is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

### Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemische ontwikkeling.

### Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette controle van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

### Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige telling van het aantal bloedcellen, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt

aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

#### Andere bijzondere voorzorgen

Oorzaken van transiënte neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen en bij patiënten met auto-immune neutropenie zijn niet vastgesteld.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

##### Aantal bloedcellen

Het absolute aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van filgrastim een zeer snelle respons vertonen en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

##### Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcel aantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

##### Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

##### Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als een myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode van 24 uur vóór tot 24 uur na chemotherapie niet aanbevolen. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten dat tegelijkertijd werd behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil, duiden erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke interactie schadelijk is.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryoverlies is waargenomen in konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentaire passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Accofil heeft wellicht geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Na de toediening van Accofil kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**



### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ‘*Acute Respiratory Distress Syndrome*’ (ARDS)), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN), ‘*Graft versus Host Disease*’ (GvHD) bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker was skeletspierstelselpijn licht of matig bij 10% van de patiënten, en ernstig bij 3% van de patiënten.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeër vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeër vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urine­wegen		
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>	Trombocytop enie, anemie <sup>e</sup>	Splenomegal ie <sup>a</sup> , verlaagd hemoglobine gehalte <sup>e</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Miltruyp uur <sup>a</sup> , sikkelce lanemie met crisis
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Graft-versus-h ost ziekte <sup>b</sup> , Overgevoeligh eid <sup>a</sup> Geneesmiddelo vergevoelighei d	Anafyla ctische reactie
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Verminderde eetlust <sup>e</sup>	Hyperurikemie , Bloedurinezuur	Bloedgl ucose verlaag

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
		Bloedlactaat dehydrogena se verhoogd	verhoogd	d, Pseudoj icht <sup>b</sup> (chondr ocalcino se pyrofosf aat) Verstori ngen van de vochtba lans
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapelooshei d		
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>a</sup>	Duizeligheid, hypo- esthesie, paresthesie		
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		Hypotensie  Hypertensie	Veno- occlusieve ziekte <sup>d</sup>	Capillai rleksyn- droom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Hemoptoë Dyspneu Hoesten <sup>a</sup> Orofaryngeal e pijn <sup>a,e</sup> Epistaxis	Acuut ademhalingsno odsyndroom <sup>a</sup>  Ademhalings- insufficiëntie <sup>a</sup>  Longoedeem <sup>a</sup>  Interstitiële longziekte <sup>a</sup>  Longinfiltraat <sup>a</sup>  Longbloeding  Hypoxie	
<b>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</b>	Diarree <sup>a,e</sup> Braken <sup>a,e</sup> Misselijk- heid <sup>a</sup>	Obstipatie <sup>e</sup> Orale pijn		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Bloedalkalin efosfatase verhoogd  Hepatomegal ie	Gamma- glutamyltransfe rase verhoogd  Aspartaat- aminotransfera se verhoogd	
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Huiduitslag <sup>a</sup>	Maculopapulai re uitslag	Sweet- syndroo

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
		Erytheem		m (acute febriele neutrofi ele dermato se) Cutane vasculiti s <sup>a</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>	Musculoskel etale pijn <sup>c</sup>	Spierspasme n	Osteoporose	Vermin derde botdicht heid  Exacerb atie van reumato ïde arthritis
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>		Dysurie  Hematurie	Proteïnurie	Urineaf wijking en Glomer ulonefri tis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>	Vermoeidhei d <sup>a</sup>  Slijmvliesont steking <sup>a</sup> Pyrexie	Pijn op de borst <sup>a</sup>  Asthenie <sup>a</sup>  Pijn <sup>a</sup>  Malaise <sup>c</sup>  Perifeer oedeem <sup>c</sup>	Reactie op de plaats van injectie	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplic aties</b>		Transfusiereaa ctie <sup>c</sup>		

<sup>a</sup>Zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>b</sup>Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

<sup>c</sup>Hieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

<sup>d</sup>Gevalen kwamen voor in de postmarketingssituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

<sup>e</sup>Bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die filgrastim kregen dan bij patiënten die placebo kregen, en waren gerelateerd aan de sequelae van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### GvHD

Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1)

### Capillairleksyndroom

Gevalen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapiemedicijnen nemen of aferese ondergaan (zie rubriek 4.4).

### Sweet-syndroom

Bij patiënten behandeld met filgrastim zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) gemeld.

### Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingsituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

### Splenomegalie en miltruptuur

Gevalen van splenomegalie en miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

### Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie, die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na IV toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

### Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

### Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat) is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim.

### Leukocytose

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) werd waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

## Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

#### Andere speciale populaties

##### *Gebruik bij ouderen*

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om Accofil-gebruik bij ouderen voor andere goedgekeurde Accofil-indicaties te evalueren.

##### Pediatrische patiënten met SCN

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose werden gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met Accofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Accofil is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Accofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloed-neutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocyten. Bij sommige patiënten met SCN kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd als respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocyttaire functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en

ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel, met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myeloïde leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

<b>Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie</b>					
<b>Publicatie</b>	<b>Onderzoeks- periode</b>	<b>N</b>	<b>Acute graad II-IV GvHD</b>	<b>Chronische GvHD</b>	<b>TRM</b>
Meta-analyse (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)
Europees retrospectief onderzoek (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)
Internationaal retrospectief onderzoek (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>Analyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

<sup>b</sup>Analyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

#### Gebruik van filgrastim voor de PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren, voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen het bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de absolute aantallen neutrofielen in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat

geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen bewijzen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van de HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren heeft G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op menselijke endotheelcellen aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

### Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

### Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als intraveneuze toediening volgens eerste-orde-farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met Accofil gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijden.

### Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Filgrastim werd onderzocht in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische werking, waaronder stijging van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Deze veranderingen waren reversibel na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en gemiddeld minder levend geboren jongen per nest en lager foetaal gewicht werden waargenomen. Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim dat vergelijkbaar is met Accofil, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een matернаal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (no observed adverse effect level) voor embryofoetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkomt met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

In drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatieperiodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ( $\geq$  20 µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

IJsazijnzuur  
Natriumhydroxide  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Accofil dient niet verdund te worden met natriumchlorideoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere middelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 48 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Zolang het product nog houdbaar is, en uitsluitend voor ambulant gebruik, mag de patiënt het uit de koelkast halen en eenmaal maximaal 15 dagen lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Er is chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij 25 °C ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 30 uur bij 25 °C ± 2 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voorgevulde spuiten van type I-glas met een permanent bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Elke verpakking bevat één, drie, vijf, zeven of tien voorgevulde spuiten, met of zonder naaldhoes, en alcoholdoekje(s). De verpakkingen zonder blister zijn voor spuiten zonder naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes.



Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Indien nodig kan Accofil verdund worden in 5% glucose. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: In een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan-albumineoplossing worden toegevoegd.

Accofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn voorgevuld met Accofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucoseoplossing, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes**

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes**

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/003  
EU/1/14/946/004

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

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014

Datum van laatste verlenging: 12 juni 2019

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 12 miljoen eenheden (ME)/ 120 microgram filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Concentraat voor oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Accofil is geïndiceerd voor de duurverkorting van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), en de duurverkorting van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie. De veiligheid en werkzaamheid van Accofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Accofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Accofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen, en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan  $1,0 \times 10^9/l$ ) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Accofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologiecentrum dat ervaring heeft met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende factor

(G-CSF) en hematologie, en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en aferese procedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

De Accofil 12 ME/0,2 ml voorgevulde spuit is speciaal ontworpen om toediening mogelijk te maken van doses gelijk aan of lager dan 12 ME bij pediatrische patiënten. De spuit heeft maatstrepen (grote strepen bij 0,1 ml en kleine strepen bij 0,025 ml tot 1,0 ml) die nodig zijn om doses Accofil gelijk aan of lager dan 12 ME nauwkeurig af te meten, om te voldoen aan individuele doseringsvoorschriften bij pediatrische patiënten.

### Dosering

#### Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient minstens 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van 230 µg/m<sup>2</sup>/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van filgrastim moet worden voortgezet totdat het verwachte nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is en het normale aantal neutrofielen weer bereikt wordt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met filgrastim. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met filgrastim echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadirpunt gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer de normale waarde heeft bereikt. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met filgrastim, vóór het verwachte nadirpunt voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

#### Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmerginfusie worden toegediend.

Nadat het nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis filgrastim als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Aantal neutrofielen	Dosisaanpassing filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Stoppen met filgrastim
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode afneemt tot < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, moet de dosis filgrastim weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	

ANC = absoluut aantal neutrofielen

#### Voor mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

De aanbevolen dosis filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME

(10 µg)/kg/dag, toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: 1 of 2 leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van filgrastim dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag vanaf de eerste dag na stopzetting van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van  $< 0,5 \times 10^9/l$  tot  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

#### Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet filgrastim gedurende 4-5 opeenvolgende dagen worden toegediend in een dosis van 1 ME (10 µg)/kg/dag. Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

#### Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

##### *Congenitale neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME (12 µg)/kg/dag, als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Idiopathische of cyclische neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

##### *Dosisaanpassingen*

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen  $1,5 \times 10^9/l$  of meer bereikt is en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis, naargelang de respons van de patiënt worden verdubbeld of gehalveerd. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de  $1,5 \times 10^9/l$  en  $10 \times 10^9/l$  te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische onderzoeken had 97% van de patiënten die een respons vertoonden, een volledige respons bij doses van  $\leq 24$  µg/kg/dag. De veiligheid van filgrastim op lange termijn in een dosis hoger dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

#### Bij patiënten met HIV-infectie

##### *Ter correctie van neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, met titratie tot een maximum van 0,4 ME (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). In klinische studies reageerde  $> 90\%$  van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ( $< 10\%$ ) waren doses tot 1,0 ME (10 µg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

##### *Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen*

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME (300 µg)/dag wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het

aantal neutrofielen hoger dan  $2,0 \times 10^9/l$  te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME (300 µg)/dag gedurende 1-7 dagen per week nodig om het ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven, met een mediane dosisfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven.

### Speciale populaties

#### Ouderen

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met een ernstig verstoorde nier- of leverfunctie laten zien dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar is met dat van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

#### Gebruik bij pediatrische patiënten met SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de pediatrische patiënten behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsaanbevelingen bij pediatrische patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

### Wijze van toediening

#### Gangbare cytotoxische chemotherapie

Filgrastim kan worden gegeven als dagelijkse subcutane injectie, of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in 5% glucoseoplossing gegeven gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

#### Bij patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Filgrastim kan worden gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient te worden verdund in 20 ml van een 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

#### Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie gevolgd door autologe PBPC-transplantatie ondergaan

#### *Filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie:*

Filgrastim mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml

van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

#### *Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie*

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

#### *Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie*

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

#### Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Voor congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

#### Bij patiënten met HIV-infectie

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen, moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Bijzondere waarschuwing en voorzorgen voor alle indicaties

##### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

##### Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gemeld. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

##### Glomerulonefritis

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim of pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het staken van de behandeling met filgrastim of pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

##### Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is

geconstateerd na toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gevolgd en krijgen een standaard symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

#### Splenomegalie en miltruptuur

In het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn bij patiënten en gezonde donoren gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of pijn in de schouder rapporteren. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

#### Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

#### Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose van blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

#### Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim-toediening bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t (8; 21), t (15; 17) en inv (16)] zijn niet vastgesteld.

#### Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van  $100 \times 10^9/l$  of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal leukocyten meer dan  $50 \times 10^9/l$  bedraagt na het verwachte nadirpunt, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Wanneer filgrastim wordt toegediend voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening pas te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op zoals verwacht met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.



### Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden, omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en aantal witte bloedcellen). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

### Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in verband met comorbiditeiten

#### *Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en bij sikkelcelziekte*

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven voor patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte.

#### *Osteoporose*

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische aandoeningen die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

### Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

### Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering van de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit, waaronder cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschriftinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

### Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bv. de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

### Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij patiënten met borst- en longkanker

In het postmarketing-observatieonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een ander G-CSF-geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker. Een soortgelijk verband tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Desondanks dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gemonitord te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

### Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk op de neutrofiele voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met

extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume, werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botskans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

##### Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (alleen filgrastim, of filgrastim in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtests met CD34<sup>+</sup>-cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

##### Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische stoffen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een PBPC-transplantatie wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

##### Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34<sup>+</sup>-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34<sup>+</sup>-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van een minimumopbrengst van  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan

deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

#### Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag enkel worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag enkel worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  gemeld, die werden toegeschreven aan de leukafereseprocedure.

Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$  voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes  $< 75 \times 10^9/l$  is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

#### Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemische ontwikkeling.

#### Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette controle van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

#### Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige telling van het aantal bloedcellen, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij

baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

#### Andere bijzondere voorzorgen

Oorzaken van transiënte neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen en bij patiënten met auto-immune neutropenie zijn niet vastgesteld.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

##### Aantal bloedcellen

Het absolute aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van filgrastim een zeer snelle respons vertonen en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

##### Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcel aantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

##### Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

##### Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als een myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode van 24 uur vóór, tot 24 uur na chemotherapie niet aanbevolen. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten dat tegelijkertijd werd behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil, duiden erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke interactie schadelijk is.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryooverlies is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentaire passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metaboliëten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Accofil heeft wellicht geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Na de toediening van Accofil kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ‘*Acute Respiratory Distress Syndrome*’ (ARDS)), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN), ‘*Graft versus Host Disease*’ (GvHD) bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker was skeletspierstelselpijn licht of matig bij 10% van de patiënten, en ernstig bij en 3% van de patiënten.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeër vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeër vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urineewegen		
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>	Trombocytopenie, anemie <sup>c</sup>	Splenomegalie <sup>a</sup> , verlaagd hemoglobine gehalte <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Miltruypuur <sup>a</sup> , sikkelcelanemie met crisis
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Graft-versus-host ziekte <sup>b</sup> , Overgevoelighed <sup>a</sup> Geneesmiddelenvergevoelighed	Anafylactische reactie

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
			d	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust <sup>e</sup>  Bloedlactaat dehydrogenase verhoogd	Hyperurikemie , Bloedurinezuur verhoogd	Bloedglucose verlaagd, Pseudojicht <sup>b</sup> (chondrocalcinose pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapeloosheid		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>a</sup>	Duizeligheid, hypoesthesie, paresthesie		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie  Hypertensie	Veno-occlusieve ziekte <sup>d</sup>	Capillair reksyndroom <sup>a</sup> , Aortitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hemoptoë Dyspneu Hoesten <sup>a</sup> Orofaryngeale pijn <sup>a,e</sup> Epistaxis	Acuut ademhalingsnoodsyndroom <sup>a</sup>  Ademhalingsinsufficiëntie <sup>a</sup>  Longoedeem <sup>a</sup>  Interstitiële longziekte <sup>a</sup>  Longinfiltraat <sup>a</sup>  Longbloeding  Hypoxie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree <sup>a,e</sup> Braken <sup>a,e</sup> Misselijkheid <sup>a</sup>	Obstipatie <sup>e</sup> Orale pijn		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Bloedalkaline fosfatase verhoogd  Hepatomegal	Gamma-glutamyltransferase verhoogd  Aspartaat-	

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
		ie	aminotransfera se verhoogd	
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Huiduitslag <sup>a</sup>  Erytheem	Maculopapulai re uitslag	Sweet- syndroo m (acute febriele neutrofi ele dermato se) Cutane vasculiti s <sup>a</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>	Musculoskel etale pijn <sup>c</sup>	Spierspasme n	Osteoporose	Vermin derde botdicht heid  Exacerb atie van reumato ïde artritis
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>		Dysurie  Hematurie	Proteïnurie	Urineaf wijking en Glomer ulonefri tis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>	Vermoeidhei d <sup>a</sup>  Slijmvliesont steking <sup>a</sup> Pyrexie	Pijn op de borst <sup>a</sup>  Asthenie <sup>a</sup>  Pijn <sup>a</sup>  Malaise <sup>e</sup>  Perifeer oedeem <sup>e</sup>	Reactie op de plaats van injectie	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplic aties</b>		Transfusiereaa ctie <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>b</sup>Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

<sup>c</sup>Hieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

<sup>d</sup>Gevallen kwamen voor in de postmarketingsituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen



\*Bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die filgrastim kregen dan bij patiënten die placebo kregen, en waren gerelateerd aan de sequelae van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### GvHD

Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1)

##### Capillairleksyndroom

Gevalen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapiemedicijnen nemen of afereze ondergaan (zie rubriek 4.4).

##### Sweet-syndroom

Bij patiënten behandeld met filgrastim zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) gemeld.

##### Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingsituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

##### Splenomegalie en miltruptuur

Gevalen van splenomegalie en miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

##### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie, die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na IV toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

##### Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

##### Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat) is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim.

##### Leukocytose

Leukocytose (WBC > 50 x 10<sup>9</sup>/l) werd waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 x 10<sup>9</sup>/l) na filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die

cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

#### Andere speciale populaties

##### *Gebruik bij ouderen*

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassen (> 18 jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om Accofil-gebruik bij ouderen voor andere goedgekeurde Accofil-indicaties te evalueren.

##### Pediatrische patiënten met SCN

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose werden gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met Accofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Accofil is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Accofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloedneutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocytten. Bij sommige patiënten met SCN kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd als respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocyttaire functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febrile neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febrile neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myeloïde leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

<b>Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie</b>					
<b>Publicatie</b>	<b>Onderzoeks- periode</b>	<b>N</b>	<b>Acute graad II-IV GvHD</b>	<b>Chronische GvHD</b>	<b>TRM</b>
Meta-analyse (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)
Europees retrospectief onderzoek (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)
Internationaal retrospectief onderzoek (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>Analyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

<sup>b</sup>Analyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

#### Gebruik van filgrastim voor de PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren, voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen het bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de 'absolute aantallen neutrofielen in perifeer bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen bewijzen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van de HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren heeft G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op menselijke endotheelcellen aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

### Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

### Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als intraveneuze toediening volgens eerste-orde-farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met Accofil gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijden.

### Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Filgrastim werd onderzocht in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische werking, waaronder stijging van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Deze veranderingen waren reversibel na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht bij ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en gemiddeld minder levend geboren jongen per nest en lager foetaal gewicht werden waargenomen. Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim dat vergelijkbaar is met Accofil, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling waargenomen in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (no observed adverse effect level) voor embryofoetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkomt met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatieperiodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ( $\geq 20$  µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

IJsazijnzuur  
Natriumhydroxide  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Accofil dient niet verdund te worden met natriumchlorideoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere middelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 48 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Zolang het product nog houdbaar is, en uitsluitend voor ambulant gebruik, mag de patiënt het uit de koelkast halen en eenmaal maximaal 15 dagen lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Er is chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij 25 °C ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 30 uur bij 25 °C ± 2 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vorgevulde spuiten van type I-glas met een permanent bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de vorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke vorgevulde spuit bevat 0,2 ml oplossing.

Elke verpakking bevat één, drie, vijf, zeven of tien vorgevulde spuiten, met of zonder naaldhoes, en

alcoholdoekje(s). De verpakkingen zonder blister zijn voor spuiten zonder naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Indien nodig kan Accofil verdund worden in 5% glucose. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan-albumineoplossing worden toegevoegd.

Accofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn voorgevuld met Accofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucoseoplossing, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes**

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes**

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014

Datum van laatste verlenging: 12 juni 2019

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 70 ME/0,73 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 70 miljoen eenheden (ME)/ 700 microgram filgrastim in 0,73 ml (0,96 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Concentraat voor oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Accofil is geïndiceerd voor de duurverkorting van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), en de duurverkorting van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie. De veiligheid en werkzaamheid van Accofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Accofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Accofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen, en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan  $1,0 \times 10^9/l$ ) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Accofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende (G-CSF) en hematologie,



en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en afereseprocedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie-/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

De Accofil 70 ME/0,73 ml voorgevulde spuit is speciaal ontworpen om toediening van doses filgrastim van 10 µg/kg/dag aan volwassen patiënten mogelijk te maken, waardoor het aantal toedieningen beperkt wordt, dat nodig zou zijn met meerdere voorgevulde spuiten van 30 ME/0,5 ml en 48 ME/0,5 ml, in de volgende situaties:

- Niet aan chemotherapie gerelateerde mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's) voor autologe PBPC-transplantatie
- PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie
- Voor de mobilisatie van PBPC's bij normale vrijwilligers voor gebruik bij allogene PBPC-transplantatie
- Voor de verkorting van de duur van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan.

## Dosering

### Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient minstens 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van 230 µg/m<sup>2</sup>/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van filgrastim moet worden voortgezet totdat het verwachte nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is en het normale aantal neutrofielen weer bereikt wordt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met filgrastim. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met filgrastim echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadirpunt gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer de normale waarde heeft bereikt. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met filgrastim, vóór het verwachte nadirpunt voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

### Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmerginfusie worden toegediend.

Nadat het nadirpunt voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis filgrastim als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Aantal neutrofielen	Dosisaanpassing filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME (5 µg) /kg/dag
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Stoppen met filgrastim
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode afneemt tot < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, moet de dosis filgrastim weer	

worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.
--

ANC = absoluut aantal neutrofielen

Voor mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

De aanbevolen dosis filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME (10 µg) /kg/dag, toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: 1 of 2 leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van filgrastim dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME (5 µg) /kg/dag vanaf de eerste dag na stopzetting van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van  $< 0,5 \times 10^9/l$  tot  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet filgrastim gedurende 4-5 opeenvolgende dagen worden toegediend in een dosis van 1 ME (10 µg)/kg/dag. Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

*Congenitale neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME (12 µg) /kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

*Idiopathische of cyclische neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME (5 µg)/kg/dag als enkele dosis of in verdeelde doses.

*Dosisaanpassingen*

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen  $1,5 \times 10^9/l$  of meer bereikt is en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis, naargelang de respons van de patiënt worden verdubbeld of gehalveerd. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de  $1,5 \times 10^9/l$  en  $10 \times 10^9/l$  te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische onderzoeken had 97% van de patiënten die een respons vertoonden, een volledige respons bij doses van  $\leq 24$  µg/kg/dag. De veiligheid van filgrastim op lange termijn in een dosis hoger dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Bij patiënten met HIV-infectie

*Ter correctie van neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, met titratie tot een maximum van 0,4 ME (4 µg) /kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden

gehandhaafd ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). In klinische studies reageerde  $> 90\%$  van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ( $< 10\%$ ) waren doses tot 1,0 ME (10  $\mu g$ ) /kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

#### *Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen*

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME (300  $\mu g$ ) /dag wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen hoger dan  $2,0 \times 10^9/l$  te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME (300  $\mu g$ ) /dag gedurende 1-7 dagen per week nodig om het  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven, met een mediane dosisfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

##### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met een ernstig verstoorde nier- of leverfunctie laten zien dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar is met dat van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

##### Gebruik bij pediatrische patiënten met SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de pediatrische patiënten behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsaanbevelingen bij pediatriche patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

#### Wijze van toediening

##### Gangbare cytotoxische chemotherapie

Filgrastim kan worden gegeven als dagelijkse subcutane injectie, of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in 5% glucoseoplossing gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen, afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening, dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

##### Bij patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Filgrastim kan worden gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient te worden verdund in 20 ml van een 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

*Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie gevolgd door autologe PBPC-transplantatie ondergaan*

*Filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie*

Filgrastim mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

*Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie*

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

*Filgrastim voor de mobilisatie van PBPC's bij normale donors voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie*

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

*Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)*

Voor congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

*Bij patiënten met HIV-infectie*

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen, moet filgrastim worden toegediend via subcutane injectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Terugvinden herkomst

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijzondere waarschuwing en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

*Pulmonale bijwerkingen*

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gemeld. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De

behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

#### Glomerulonefritis

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim of pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het staken van de behandeling met filgrastim of pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

#### Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is geconstateerd na toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gevolgd en krijgen een standaard symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

#### Splenomegalie en miltruptuur

In het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn bij patiënten en gezonde donoren gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of pijn in de schouder rapporteren. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

#### Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

#### Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose van blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

#### Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim-toediening bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t (8; 21), t (15; 17) en inv (16)] zijn niet vastgesteld.

#### Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van  $100 \times 10^9/l$  of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal

leukocyten meer dan  $50 \times 10^9/l$  bedraagt na het verwachte nadirpunt, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Wanneer filgrastim wordt toegediend voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening pas te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op zoals verwacht met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

#### Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden, omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en aantal witte bloedcellen). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

#### Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in verband met comorbiditeiten

##### *Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en bij sikkelcelziekte*

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven voor patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte.

##### *Osteoporose*

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische aandoeningen die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

#### Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

#### Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering van de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit, waaronder cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijfinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

#### Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bv. de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

#### Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij patiënten met borst- en longkanker

In het postmarketing-observatieonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een ander G-CSF-

geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker. Een soortgelijk verband tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Desondanks dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gemonitord te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

#### Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk op de neutrofiele voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume, werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botskans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

##### Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (alleen filgrastim, of filgrastim in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtests met CD34<sup>+</sup>-cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

##### Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische stoffen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een PBPC-transplantatie wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

##### Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34<sup>+</sup>-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34<sup>+</sup>-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van een minimumopbrengst van  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

#### Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag enkel worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag enkel worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  gemeld, die werden toegeschreven aan de leukafereseprocedure.

Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$  voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes  $< 75 \times 10^9/l$  is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

#### Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemische ontwikkeling.

#### Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette controle van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

#### Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom



Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige telling van het aantal bloedcellen, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

#### Andere bijzondere voorzorgen

Oorzaken van transiënte neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen en bij patiënten met auto-immune neutropenie zijn niet vastgesteld.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

##### Aantal bloedcellen

Het absolute aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van filgrastim een zeer snelle respons vertonen en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

##### Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcelaantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

##### Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling

van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

#### Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als een myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie wordt het gebruik van filgrastim in de periode van 24 uur vóór tot 24 uur na chemotherapie niet aanbevolen. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten dat tegelijkertijd werd behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil, duiden erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke interactie schadelijk is.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryooverlies is waargenomen in konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentaire passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Accofil heeft wellicht geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Na de toediening van Accofil kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ‘*Acute Respiratory Distress Syndrome*’ (ARDS)), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruptuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN), ‘*Graft versus Host Disease*’ (GvHD) bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker was skeletspierstelselpijn licht of matig bij 10% van de patiënten, en ernstig bij 3% van de patiënten.

#### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urinelwegen		
<b>Bloed- en</b>	Trombocytopenie	Splenomegalie	Leukocytose <sup>a</sup>	Miltruptuur

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>lymfestelsel- aandoeningen</b>	enie, anemie <sup>e</sup>	ie <sup>a</sup> , verlaagd hemoglobine gehalte <sup>e</sup>		uur <sup>a</sup> , sikkelce lanemie met crisis
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Graft-versus-h ost ziekte <sup>b</sup> , Overgevoeligh eid <sup>a</sup> Geneesmiddelo vergevoelighei d	Anafyla ctische reactie
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Verminderde eetlust <sup>e</sup>  Bloedlactaat dehydrogena se verhoogd	Hyperurikemie , Bloedurinezuur verhoogd	Bloedgl ucose verlaag d, Pseudoj icht <sup>b</sup> (chondr ocalcino se pyrofosf aat) Verstori ngen van de vochtba lans
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapelooshei d		
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>a</sup>	Duizeligheid, hypo- esthesie, paresthesie		
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		Hypotensie  Hypertensie	Veno- occlusieve ziekte <sup>d</sup>	Capillai rleksyn- droom <sup>a</sup> ,Aortitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Hemoptoë Dyspneu Hoesten <sup>a</sup> Orofaryngeal e pijn <sup>a,e</sup> Epistaxis	Acuut ademhalingsno odsyndroom <sup>a</sup>  Ademhalings- insufficiëntie <sup>a</sup>  Longoedeem <sup>a</sup>  Interstitiële longziekte <sup>a</sup>  Longinfiltraat <sup>a</sup>  Longbloeding	

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
			Hypoxie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree <sup>a,c</sup> Braken <sup>a,c</sup> Misselijkheid <sup>a</sup>	Obstipatie <sup>c</sup> Orale pijn		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Bloedalkaline fosfatase verhoogd  Hepatomegalie	Gamma-glutamyltransferase verhoogd  Asparaat-aminotransferase verhoogd	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Huiduitslag <sup>a</sup>  Erytheem	Maculopapulair uitslag	Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiële dermatose) Cutane vasculitis <sup>a</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Musculoskeletale pijn <sup>c</sup>	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid  Exacerbatie van reumatoïde artritis
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Dysurie  Hematurie	Proteïnurie	Urineafwijking en Glomerulonefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid <sup>a</sup>  Slijmvliesontsteking <sup>a</sup> Pyrexie	Pijn op de borst <sup>a</sup>  Asthenie <sup>a</sup>  Pijn <sup>a</sup>  Malaise <sup>c</sup>  Perifeer oedeem <sup>c</sup>	Reactie op de plaats van injectie	

Systeem/orgaanklass e volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereactie <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>b</sup>Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

<sup>c</sup>Hieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

<sup>d</sup>Gevalen kwamen voor in de postmarketingssituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

<sup>e</sup>Bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die filgrastim kregen dan bij patiënten die placebo kregen, en waren gerelateerd aan de sequelae van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### GvHD

Er zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1)

#### Capillairleksyndroom

Gevalen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapiemedicijnen nemen of afereze ondergaan (zie rubriek 4.4).

#### Sweet-syndroom

Bij patiënten behandeld met filgrastim zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) gemeld.

#### Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingssituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

#### Splenomegalie en miltruptuur

Gevalen van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

#### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie, die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketing ervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na IV toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

#### Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

#### Pseudojicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat)

Pseudo-jicht (chondrocalcinose door pyrofosfaat) is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim.

#### Leukocytose

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) werd waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

#### Andere speciale populaties

##### *Gebruik bij ouderen*

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassen ( $> 18$  jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om Accofil-gebruik bij ouderen voor andere goedgekeurde Accofil-indicaties te evalueren.

#### Pediatrische patiënten met SCN

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose werden gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met Accofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Accofil is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Accofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloed-neutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocytten. Bij sommige patiënten met SCN kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd als respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocytair functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel, met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myeloïde leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.



<b>Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie</b>					
<b>Publicatie</b>	<b>Onderzoeks- periode</b>	<b>N</b>	<b>Acute graad II-IV GvHD</b>	<b>Chronische GvHD</b>	<b>TRM</b>
Meta-analyse (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)
Europees retrospectief onderzoek (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)
Internationaal retrospectief onderzoek (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>Analyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

<sup>b</sup>Analyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

#### Gebruik van filgrastim voor de PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren, voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen het bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de 'absolute aantallen neutrofielen in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen bewijzen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van de HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren, heeft G-CSF *in-vitro* stimulerende eigenschappen op menselijke endotheelcellen aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

### Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

### Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane en intraveneuze toediening volgens eerste-orde farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met Accofil gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijden.

## Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Filgrastim werd onderzocht in herhaalde dosis toxiciteitsstudies die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische acties, waaronder stijging van leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Deze veranderingen waren reversibel na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en verminderde gemiddelde nestgrootte en foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim dat vergelijkbaar is met Accofil, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (no observed adverse effect level) voor embryofoetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkomt met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

In drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatie periodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ( $\geq$  20 µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

IJsazijnzuur  
Natriumhydroxide  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Accofil dient niet verdund te worden met natriumchlorideoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere middelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 48 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Zolang het product nog houdbaar is, en uitsluitend voor ambulant gebruik, mag de patiënt het uit de koelkast halen en eenmaal maximaal 15 dagen lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Er is chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij 25 °C ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 30 uur bij 25 °C ± 2 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vorgevulde spuiten van type I-glas met een permanente bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de vorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke vorgevulde spuit bevat 0,73 ml oplossing.

Elke verpakking bevat één, drie, vijf, zeven of tien vorgevulde spuiten, met of zonder naaldhoes, en alcoholdoekje(s). De verpakkingen zonder blister zijn voor spuiten zonder naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Indien nodig kan Accofil verdund worden in 5% glucose. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: In een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Accofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn vorgevuld met Accofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucoseoplossing, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

### **Gebbruik van de vorgevulde spuit met naaldhoes**

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

### **Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes**

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/28  
EU/1/14/946/29  
EU/1/14/946/30  
EU/1/14/946/31  
EU/1/14/946/32  
EU/1/14/946/33  
EU/1/14/946/34  
EU/1/14/946/35  
EU/1/14/946/36

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014  
Datum van laatste verlenging: 12 juni 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)  
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER  
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN  
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT  
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in. De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de aanvraag voor de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**



## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,5 ml bevat 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje  
“5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes”

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/001 - 1 voorgevulde spuit  
EU/1/14/946/002 - 5 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/006 - 3 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/009 - 10 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,5 ml bevat 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje  
"3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes"  
"5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes"  
"10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes"  
"7 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 7 alcoholdoekjes"

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/005 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes  
EU/1/14/946/008 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/007 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/010 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/017 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,5 ml bevat 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje  
“5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes”

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/003 - 1 voorgevulde spuit  
EU/1/14/946/004 - 5 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/012 - 3 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/015 - 10 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,5 ml bevat 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje  
“3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes”  
“7 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 7 alcoholdoekjes”

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/011 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes  
EU/1/14/946/014 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/013 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/016 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/018 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJTEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie /infusie  
filgrastim  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,2 ml bevat 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,2 ml) + 1 alcoholdoekje  
“5 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“3 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 10 alcoholdoekjes”

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/019 - 1 voorgevulde spuit  
EU/1/14/946/020 - 3 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/021 - 5 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/022 - 10 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 12 ME/0,2 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,2 ml bevat 12 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,2 ml) + 1 alcoholdoekje  
“3 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“5 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 10 alcoholdoekjes”  
“7 voorgevulde spuiten (0,2 ml) + 7 alcoholdoekjes”

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/023 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes  
EU/1/14/946/024 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/025 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/026 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/027 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 12 ME/0,2 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Accofil 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,2 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 70 ME/0,73 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,73 ml bevat 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,73 ml) + 1 alcoholdoekje  
“5 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 5 alcoholdoekjes”  
“3 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 3 alcoholdoekjes”  
“10 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 10 alcoholdoekjes”

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.



De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/028 - 1 voorgevulde spuit  
EU/1/14/946/029 - 3 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/030 - 5 voorgevulde spuiten  
EU/1/14/946/031 - 10 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 70 ME/0,73 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Accofil 70 ME/0,73 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke spuit van 0,73 ml bevat 70 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit (0,73 ml) + 1 alcoholdoekje  
"3 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 3 alcoholdoekjes"  
"5 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 5 alcoholdoekjes"  
"10 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 10 alcoholdoekjes"  
"7 voorgevulde spuiten (0,73 ml) + 7 alcoholdoekjes"

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan of intraveneus gebruik.  
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/946/032 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes  
EU/1/14/946/033 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/034 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/035 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes  
EU/1/14/946/036 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Accofil 70 ME/0,73 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Accofil 70 ME/0,73 ml oplossing voor injectie/infusie  
filgrastim  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,73 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Accofil 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit filgrastim**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Accofil?**

Accofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) en behoort tot een groep van geneesmiddelen die cytokinen heten. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook biotechnologisch worden gemaakt voor gebruik als geneesmiddel. Accofil werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden. Accofil stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Dit middel kan worden gebruikt:

- om na een behandeling met chemotherapie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- om na een beenmergtransplantatie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan behandeling met een hoge dosis chemotherapie, om het beenmerg meer stamcellen te laten produceren die dan verzameld kunnen worden en na uw behandeling aan u teruggegeven kunnen worden. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen gaan dan terug het beenmerg in en produceren bloedcellen;
- om, als u aan ernstige chronische neutropenie lijdt, het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, wat het risico op infecties zal helpen verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor de start van de behandeling met dit middel als **u lijdt aan of last heeft van:**

- sikkelcelanemie, omdat dit middel een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met dit middel:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptuur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge verschijnselen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- verschijnselen krijgt van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise (u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker), rugpijn en verhoogde ontstekingsmerkstoffen in het bloed omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verminderde reactie op filgrastim**

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de oorzaken hiervan onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim opheffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiter.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u dit middel niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts.

Als u een stamceldonor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren**

Dit middel maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleren. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u tijdens de behandeling met dit middel zwanger wordt, dan moet u dat doorgeven aan uw arts.

Als u dit middel gebruikt, dan moet u stoppen met borstvoeding, tenzij uw arts u iets anders vertelt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Accofil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Accofil bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische stoornis, dan mag u (of uw kind) dit middel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Als u (of uw kind) HFI heeft of als uw kind niet langer zoet voedsel of zoete dranken kan verdragen omdat hij/zij zich ziek voelt, moet overgeven of andere onplezierige verschijnselen krijgt zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree, moet u dit uw arts vertellen voordat u dit middel gebruikt.

Allergie voor natuurlijk rubber (latex). De naaldhoes van de voorgevulde spuit bevat droog, natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

### **Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?**

Dit middel wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (een zogenaamde 'subcutane injectie'). Het kan ook worden toegediend als een dagelijkse langzame injectie in een ader (een zogenaamde 'intraveneuze infusie'). De gebruikelijke dosering verschilt en is afhankelijk van uw aandoening en lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel van dit middel u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis van dit middel ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen



wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

### **Hoelang moet ik dit middel gebruiken?**

U moet dit middel blijven gebruiken tot uw aantal witte bloedcellen weer normaal is. Er zal regelmatig bloed bij u worden afgenomen om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken.

### **Gebruik bij kinderen**

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van kinderen die chemotherapie krijgen of die aan een ernstig laag aantal witte bloedcellen lijden (neutropenie). De dosering bij kinderen die chemotherapie krijgen, is gelijk aan de dosering voor volwassenen.

### **Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren**

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van dit middel kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

### **Hoe injecteer ik dit middel zelf?**

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

### **Wat u nodig heeft**

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- een alcoholdoekje of iets vergelijkbaars.

### **Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met dit middel toedien?**

Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- a. Haal de voorgevulde spuit uit de koelkast.
- b. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- c. Kijk hoe de spuit met Accofil eruit ziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- d. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm dit middel op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld **niet** op in de magnetron of in warm water).
- e. **Was uw handen grondig.**
- f. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit en het alcoholdoekje).

### **Hoe bereid ik mijn injectie voor?**

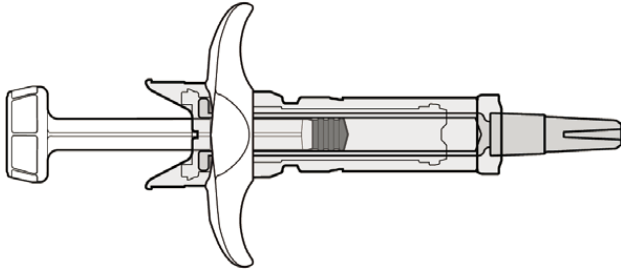
Alvorens u dit middel injecteert, moet u het volgende doen:

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Stap 1: Controleer of de voorgevulde spuit onbeschadigd is**

Controleer of de voorgevulde spuit intact/niet beschadigd is. Gebruik de spuit niet als u schade ziet (als er een barst in de spuit of de naaldhoes zit), als u losse onderdelen ziet of als de naaldhoes vóór gebruik al in de veiligheidsstand staat (zie afbeelding 9), want dat betekent dat de voorgevulde spuit al gebruikt is. Over het algemeen geldt dat u de voorgevulde spuit niet mag gebruiken als die er niet precies hetzelfde uitziet als in afbeelding 1. Als hij er niet hetzelfde uitziet, gooi hem dan in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).

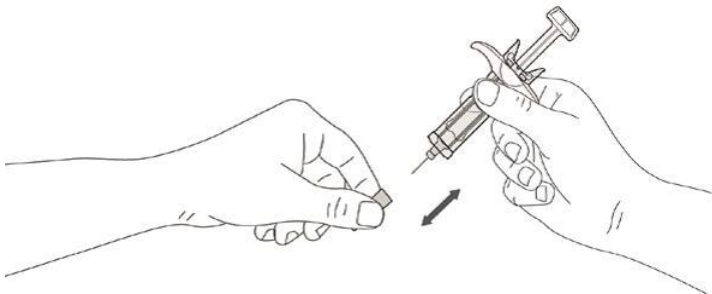
## Afbeelding 1



### Stap 2: Verwijder de dop van de naald

- Verwijder de dop zoals u in afbeelding 2 kunt zien. Houd de naaldhoes in één hand, met de naald van u af gericht en zonder de zuiger aan te raken. Trek met uw andere hand de dop recht van de naaldhoes af. Gooi de dop daarna in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).
- U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
- Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
- Controleer nogmaals of de juiste dosis van dit middel in de injectiespuit zit.
- U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

## Afbeelding 2

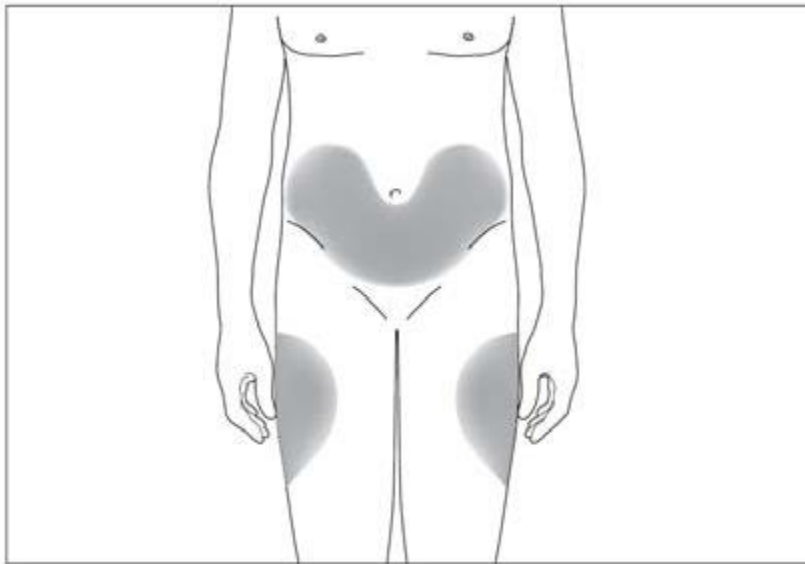


### Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

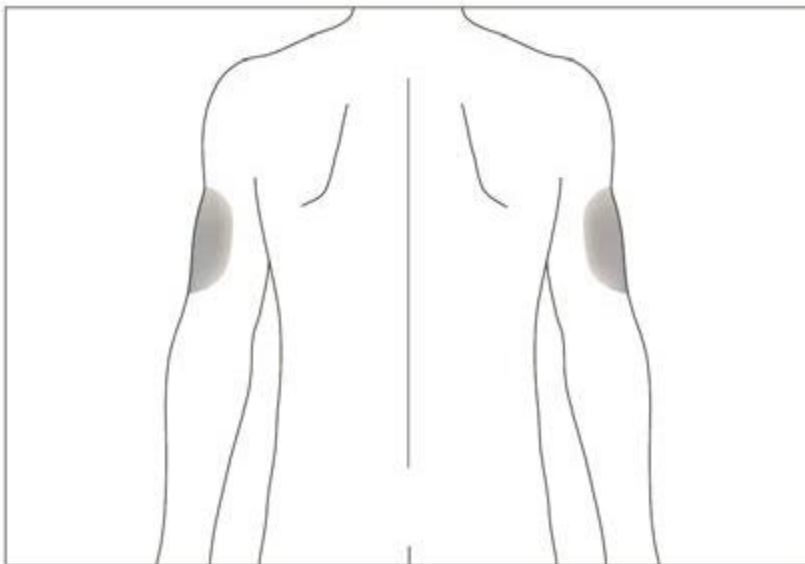
- het bovenste gedeelte van de dijen; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

## Afbeelding 3



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

**Afbeelding 4**



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico op pijn op een injectieplaats te voorkomen.

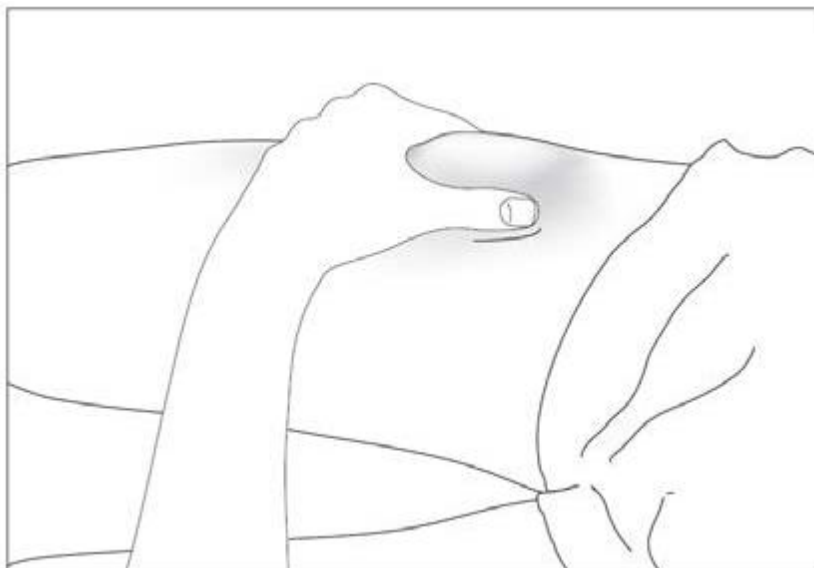
### **Stap 3: Breng de naald in**

- Pak met één hand voorzichtig de huid op de injectieplaats op.
- Steek met uw andere hand de naald (in een hoek van 45 – 90 graden) in de injectieplaats zonder de zuiger aan te raken (zie afbeelding 6 en 7).

### **Hoe dien ik mijn injectie toe?**

Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).

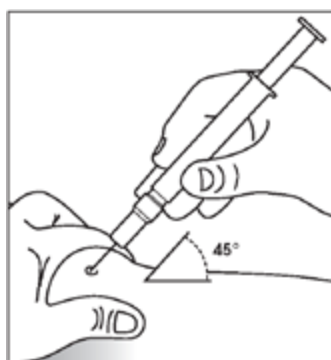
**Afbeelding 5**



#### Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

- Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los.
- Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.

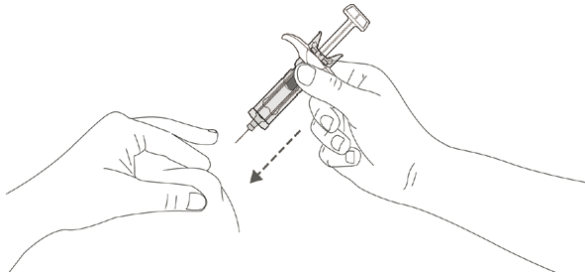
#### **Afbeelding 6**



#### Voorgevulde spuit met naaldhoes

- Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd.
- Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.

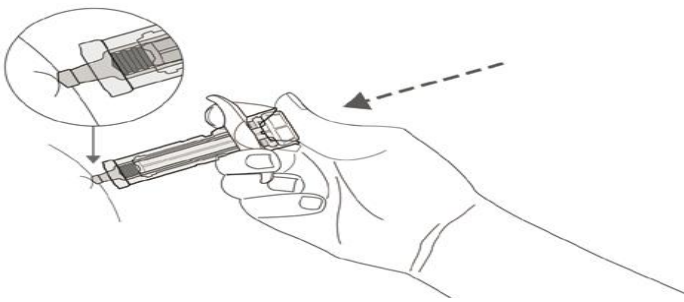
#### **Afbeelding 7**



#### **Stap 4: Injectie**

Zet uw duim op de zuiger. Druk de zuiger in en duw die op het einde van de injectie **stevig** in om te zorgen dat de spuit helemaal leeg is (zie afbeelding 8). Houd de huid goed vast tot de hele injectie is toegediend.

#### **Afbeelding 8**

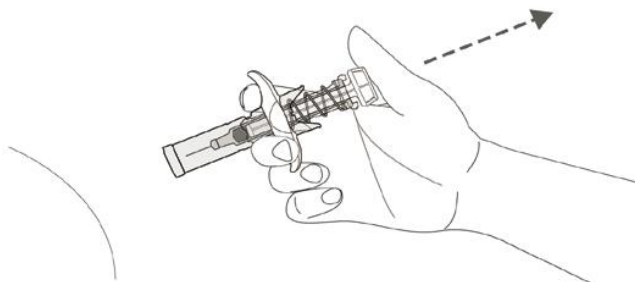


#### **Stap 5: Bescherming van de naald**

Het veiligheidssysteem treedt in werking als de zuiger helemaal ingedrukt is:

- Houd de spuit stil en til langzaam uw duim van de zuiger.
- De zuiger komt samen met uw duim langzaam omhoog en de veer trekt de naald uit de injectieplaats en in de naaldhoes (zie afbeelding 9).

#### **Afbeelding 9**



#### **Vergeet niet**

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

#### **Afvoeren van gebruikte spuiten**

De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de spuiten af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

## Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U mag de dosis die uw arts aan u heeft voorgeschreven niet verhogen. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

## Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft gemist, of als u te weinig heeft geïnjecteerd, dan moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu);
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS);
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die dit middel hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal;
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt);
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie);
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze verschijnselen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘capillairleksyndroom’ genoemd wordt, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
  - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of desoriëntatie, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van dit middel is spier- of botpijn, die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of

beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen worden waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze verschijnselen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiereactie

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)

- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en eenmaal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen



prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 30 ME (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml, overeenkomend met 0,6 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met of zonder vooraf bevestigde naaldhoes en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder:

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt gedurende maximaal 48 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 48 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geadsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml, dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram) 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunning

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Accofil 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit filgrastim**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Accofil?**

Accofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) en behoort tot een groep van geneesmiddelen die cytokinen heten. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook biotechnologisch worden gemaakt voor gebruik als geneesmiddel. Accofil werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden.

Accofil stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Dit middel kan worden gebruikt:

- om na een behandeling met chemotherapie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- om na een beenmergtransplantatie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan behandeling met een hoge dosis chemotherapie, om het beenmerg meer stamcellen te laten produceren die dan verzameld kunnen worden en na uw behandeling aan u teruggegeven kunnen worden. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen gaan dan terug het beenmerg in en produceren bloedcellen;
- om, als u aan ernstige chronische neutropenie lijdt, het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, wat het risico op infecties zal helpen verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor de start van de behandeling met dit middel als u lijdt aan of last heeft van:

- sikkelcelanemie, omdat dit middel een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met dit middel:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptideur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge verschijnselen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- zwellen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- verschijnselen krijgt van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise (u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker), rugpijn en verhoogde ontstekingsmerkstoffen in het bloed omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verminderde reactie op filgrastim**

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de oorzaken hiervan onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim opheffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiters.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u dit middel niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts.

Als u een stamcel donor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren**

Dit middel maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleren. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u tijdens de behandeling met dit middel zwanger wordt, dan moet u dat doorgeven aan uw arts.

Als u dit middel gebruikt, dan moet u stoppen met borstvoeding, tenzij uw arts u iets anders vertelt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Accofil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde injectiespuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Accofil bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische stoornis, dan mag u (of uw kind) dit middel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Als u (of uw kind) HFI heeft of als uw kind niet langer zoet voedsel of zoete dranken kan verdragen omdat hij/zij zich ziek voelt, moet overgeven of andere onplezierige verschijnselen krijgt zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree, moet u dit uw arts vertellen voordat u dit middel gebruikt.

Allergie voor natuurlijk rubber (latex). De naaldhoes van de voorgevulde spuit bevat droog, natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?**

Dit middel wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (een zogenaamde 'subcutane injectie'). Het kan ook worden toegediend als een dagelijkse langzame injectie in een ader (een zogenaamde 'intraveneuze infusie'). De gebruikelijke dosering verschilt en is afhankelijk van uw aandoening en lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel van dit middel u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis van dit middel ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

## Hoelang moet ik dit middel gebruiken?

U moet dit middel blijven gebruiken tot uw aantal witte bloedcellen weer normaal is. Er zal regelmatig bloed bij u worden afgenomen om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken.

## Gebruik bij kinderen

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van kinderen die chemotherapie krijgen of die aan een ernstig laag aantal witte bloedcellen lijden (neutropenie). De dosering bij kinderen die chemotherapie krijgen, is gelijk aan de dosering voor volwassenen.

## Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van dit middel kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

## Hoe injecteer ik dit middel zelf?

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

## Wat u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- alcoholdoekje of iets vergelijkbaars.

## Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met dit middel toedien?

Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- a. Haal de voorgevulde spuit uit de koelkast.
- b. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- c. Kijk hoe de spuit met Accofil eruit ziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- d. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm dit middel op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld **niet** op in de magnetron of in warm water).
- e. **Was uw handen grondig.**
- f. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit en het alcoholdoekje).

## Hoe bereid ik mijn injectie voor?

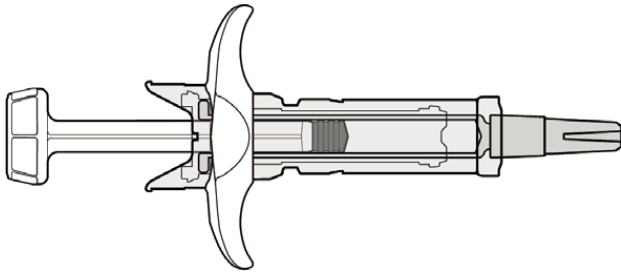
Alvorens u dit middel injecteert, moet u het volgende doen:

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

## Stap 1: Controleer of de voorgevulde spuit onbeschadigd is

Controleer of de voorgevulde spuit intact/niet beschadigd is. Gebruik de spuit niet als u schade ziet (als er een barst in de spuit of de naaldhoes zit), als u losse onderdelen ziet of als de naaldhoes vóór gebruik al in de veiligheidsstand staat (zie afbeelding 9), want dat betekent dat de voorgevulde spuit al gebruikt is. Over het algemeen geldt dat u de voorgevulde spuit niet mag gebruiken als die er niet precies hetzelfde uit ziet als in afbeelding 1. Als hij er niet hetzelfde uit ziet, gooi hem dan in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).

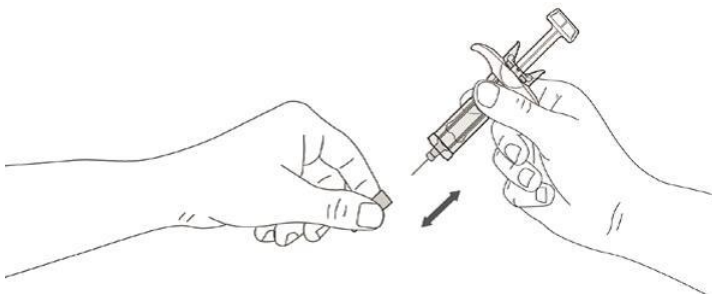
## Afbeelding 1



## **Stap 2: Verwijder de dop van de naald**

1. Verwijder de dop zoals u in afbeelding 2 kunt zien. Houd de naaldhoes in één hand, met de naald van u af gericht en zonder de zuiger aan te raken. Trek met uw andere hand de dop recht van de naaldhoes af. Gooi de dop daarna in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).
2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
4. Controleer nogmaals of de juiste dosis van dit middel in de injectiespuit zit.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

## **Afbeelding 2**



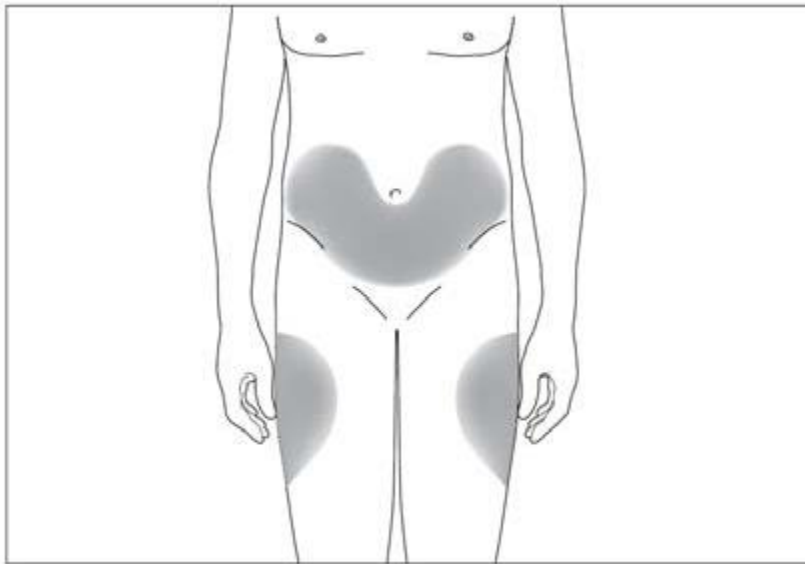
## **Waar moet ik de injectie toedienen?**

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

- het bovenste gedeelte van de dijen; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

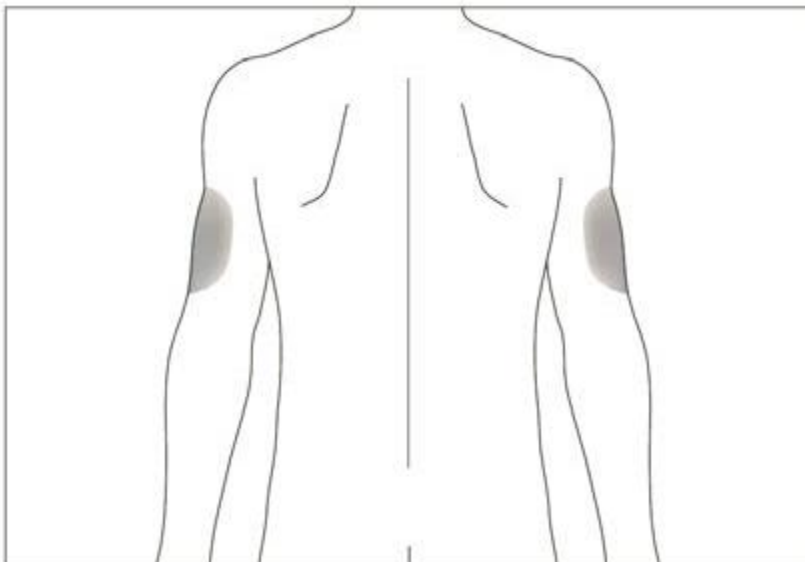
## **Afbeelding 3**





Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

**Afbeelding 4**



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico op pijn op een injectieplaats te voorkomen.

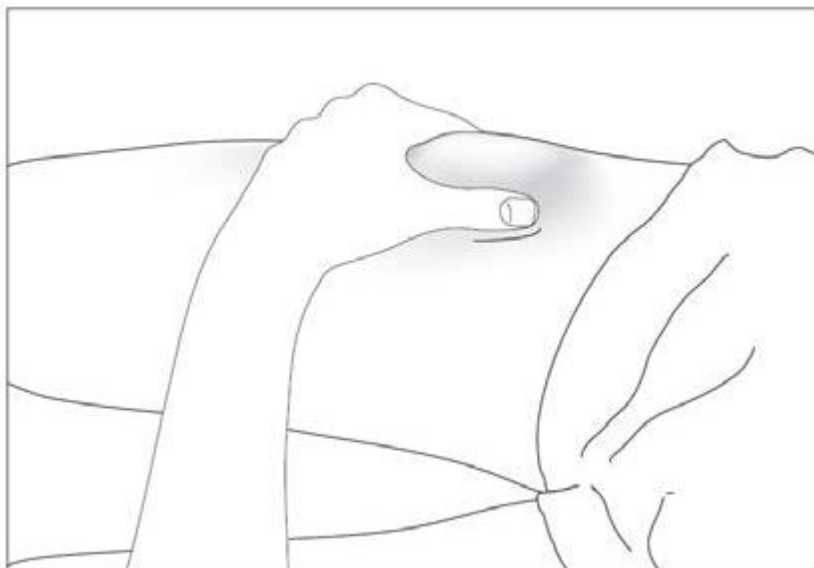
### **Stap 3: Breng de naald in**

- Pak met één hand voorzichtig de huid op de injectieplaats op.
- Steek met uw andere hand de naald (in een hoek van 45 – 90 graden) in de injectieplaats zonder de zuiger aan te raken. (Zie afbeelding 6 en 7).

### **Hoe dien ik mijn injectie toe?**

Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).

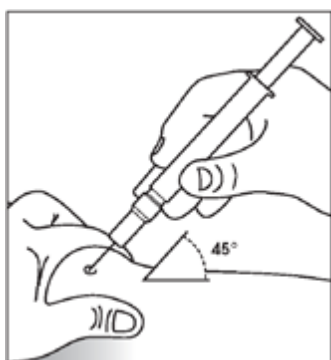
**Afbeelding 5**



#### Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

- Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.

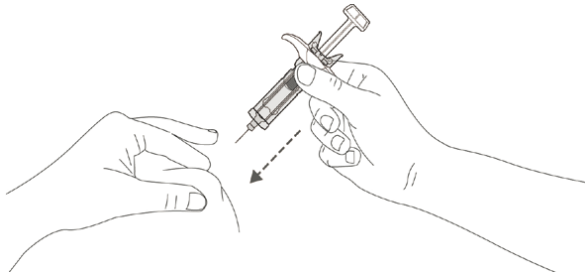
#### **Afbeelding 6**



#### Voorgevulde spuit met naaldhoes

- Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd.
- Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.

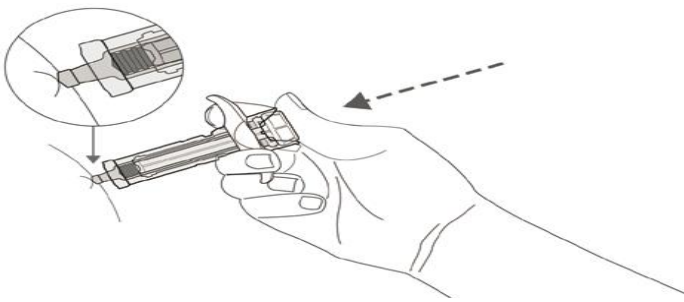
#### **Afbeelding 7**



#### **Stap 4: Injectie**

Zet uw duim op de zuiger. Druk de zuiger in en duw die op het einde van de injectie **stevig** in om te zorgen dat de spuit helemaal leeg is (zie afbeelding 8). Houd de huid goed vast tot de hele injectie is toegediend.

#### **Afbeelding 8**

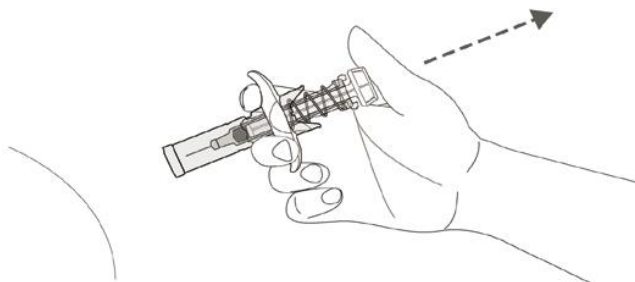


#### **Stap 5: Bescherming van de naald**

Het veiligheidssysteem treedt in werking als de zuiger helemaal ingedrukt is:

- Houd de spuit stil en til langzaam uw duim van de zuiger.
- De zuiger komt samen met uw duim langzaam omhoog en de veer trekt de naald uit de injectieplaats en in de naaldhoes (zie afbeelding 9).

#### **Afbeelding 9**



#### **Vergeet niet**

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

#### **Afvoeren van gebruikte spuiten**

De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de spuiten af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

U mag de dosis die uw arts aan u heeft voorgeschreven niet verhogen. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een injectie heeft gemist, of als u te weinig heeft geïnjecteerd, dan moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:**

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu);
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS);
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die dit middel hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruingekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal;
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt);
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie);
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze verschijnselen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘capillairleksyndroom’ genoemd wordt, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
  - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of desoriëntatie, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van dit middel is spier- of botpijn die verholpen

kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen worden waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze verschijnselen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiereactie

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en eenmaal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 48 ME (480 microgram) filgrastim in 0,5 ml, overeenkomend met 0,96 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met of zonder vooraf bevestigde naaldhoes en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder:

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt gedurende maximaal 48 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 48 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geadsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunning:

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**



### Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Accofil 12 ME/0,2 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit filgrastim**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Accofil?**

Accofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) en behoort tot een groep van geneesmiddelen die cytokinen heten. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook biotechnologisch worden gemaakt voor gebruik als geneesmiddel. Accofil werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden. Accofil stimuleert het beenmerg (het weefsel waar nieuwe bloedcellen worden aangemaakt) om meer witte bloedcellen te produceren, die helpen infecties te bestrijden.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden. Accofil stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Dit middel kan worden gebruikt:

- om na een behandeling met chemotherapie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- om na een beenmergtransplantatie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan behandeling met een hoge dosis chemotherapie, om het beenmerg meer stamcellen te laten produceren die dan verzameld kunnen worden en na uw behandeling aan u teruggegeven kunnen worden. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen gaan dan terug het beenmerg in en produceren bloedcellen;
- om, als u aan ernstige chronische neutropenie lijdt, het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, wat het risico op infecties zal helpen verminderen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor de start van de behandeling met dit middel als u lijdt aan of last heeft van:

- sikkelcelanemie, omdat dit middel een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met dit middel:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptideur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge verschijnselen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- verschijnselen krijgt van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise (u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker), rugpijn en verhoogde ontstekingsmerkstoffen in het bloed omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verminderde reactie op filgrastim**

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de oorzaken hiervan onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim opheffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiters.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u dit middel niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts.

Als u een stamcel donor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren**

Dit middel maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleren. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de

mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u tijdens de behandeling met dit middel zwanger wordt, dan moet u dat doorgeven aan uw arts.

Als u dit middel gebruikt, dan moet u stoppen met borstvoeding, tenzij uw arts u iets anders vertelt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Accofil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde injectiespuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Accofil bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische stoornis, dan mag u (of uw kind) dit middel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Als u (of uw kind) HFI heeft of als uw kind niet langer zoet voedsel of zoete dranken kan verdragen omdat hij/zij zich ziek voelt, moet overgeven of andere onplezierige verschijnselen krijgt zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree, moet u dit uw arts vertellen voordat u dit middel gebruikt.

Allergie voor natuurlijk rubber (latex). De naaldhoes van de voorgevulde spuit bevat droog, natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?**

Dit middel wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (een zogenaamde 'subcutane injectie'). Het kan ook worden toegediend als een dagelijkse langzame injectie in een ader (een zogenaamde 'intraveneuze infusie'). De gebruikelijke dosering verschilt en is afhankelijk van uw aandoening en lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel van dit middel u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis van dit middel ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

### **Hoelang moet ik dit middel gebruiken?**

U moet dit middel blijven gebruiken tot uw aantal witte bloedcellen weer normaal is. Er zal regelmatig bloed bij u worden afgenomen om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken.

### **Gebruik bij kinderen**

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van kinderen die chemotherapie krijgen of die aan een ernstig laag aantal witte bloedcellen lijden (neutropenie). De dosering bij kinderen die chemotherapie krijgen, is gelijk aan de dosering voor volwassenen.

### **Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren**

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van dit middel kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

### **Hoe injecteer ik dit middel zelf?**

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

### **Wat u nodig heeft**

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- een alcoholdoekje of iets vergelijkbaars.

### **Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met dit middel toedien?**

Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- g. Haal de voorgevulde spuit uit de koelkast.
- h. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- i. Kijk hoe de spuit met Accofil eruit ziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- j. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm dit middel op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld *niet* op in de magnetron of in warm water).
- k. **Was uw handen grondig.**
- l. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit en het alcoholdoekje).

### **Hoe bereid ik mijn injectie voor?**

Alvorens u dit middel injecteert, moet u het volgende doen:

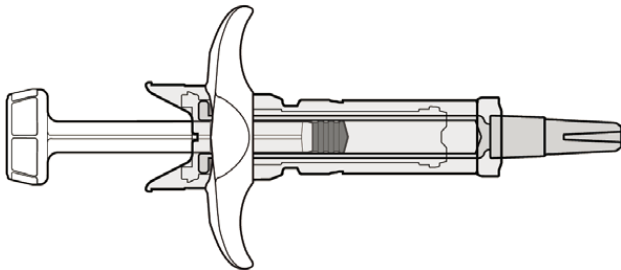
**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Stap 1: Controleer of de voorgevulde spuit onbeschadigd is**

Controleer of de voorgevulde spuit intact/niet beschadigd is. Gebruik de spuit niet als u schade ziet

(als er een barst in de spuit of de naaldhoes zit), als u losse onderdelen ziet of als de naaldhoes vóór gebruik al in de veiligheidsstand staat (zie afbeelding 9), want dat betekent dat de voorgevulde spuit al gebruikt is. Over het algemeen geldt dat u de voorgevulde spuit niet mag gebruiken als die er niet precies hetzelfde uitziet als in afbeelding 1. Als hij er niet hetzelfde uitziet, gooi hem dan in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).

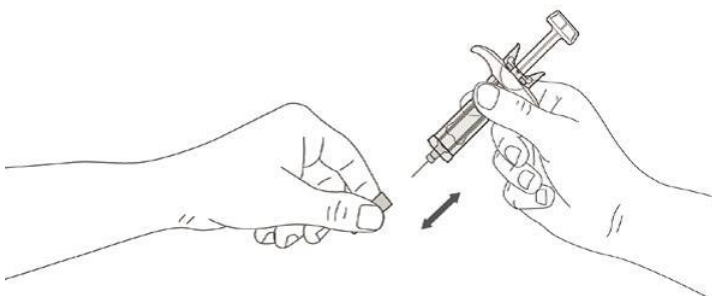
### Afbeelding 1



### Stap 2: Verwijder de dop van de naald

1. Verwijder de dop zoals u in afbeelding 2 kunt zien. Houd de naaldhoes in één hand, met de naald van u af gericht en zonder de zuiger aan te raken. Trek met uw andere hand de dop recht van de naaldhoes af. Gooi de dop daarna in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).
2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
4. Controleer nogmaals of de juiste dosis van dit middel in de injectiespuit zit.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

### Afbeelding 2

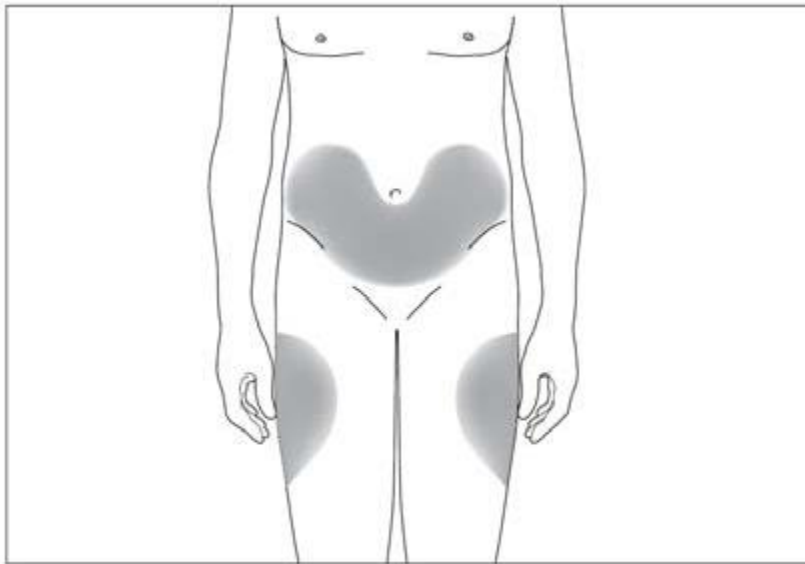


### Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

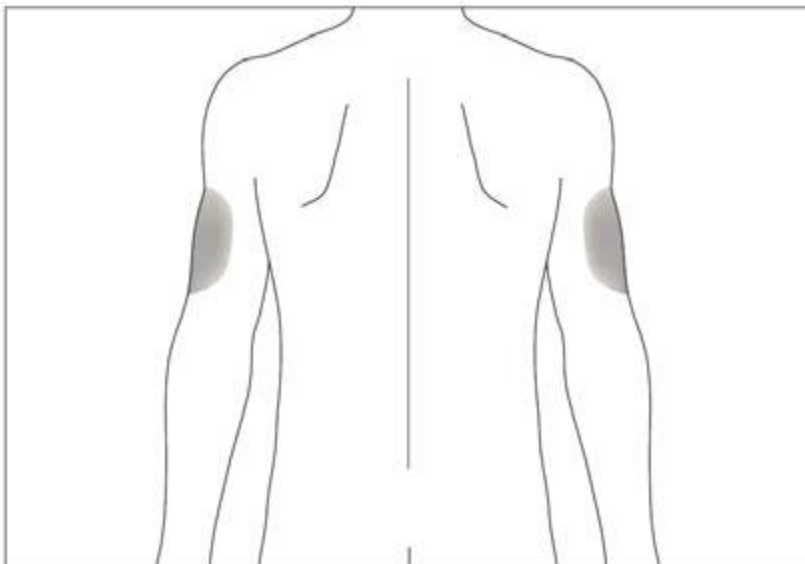
- het bovenste gedeelte van de dijen; en  
de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

### Afbeelding 3



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

**Afbeelding 4**



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico op pijn op een injectieplaats te voorkomen.

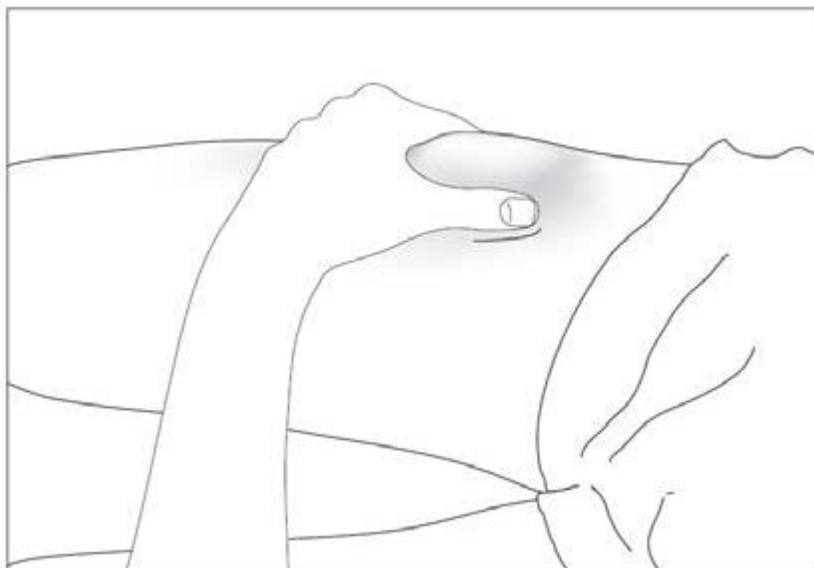
### **Stap 3: Breng de naald in**

- Pak met één hand voorzichtig de huid op de injectieplaats op.
- Steek met uw andere hand de naald (in een hoek van 45 – 90 graden) in de injectieplaats zonder de zuiger aan te raken. (Zie afbeelding 6 en 7).

### **Hoe dien ik mijn injectie toe?**

Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).

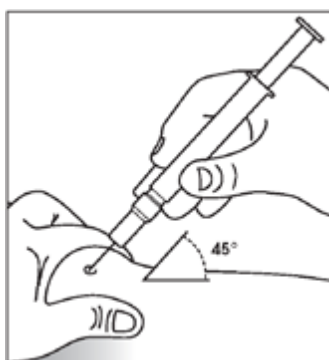
**Afbeelding 5**



#### Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

- Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.

#### Afbeelding 6

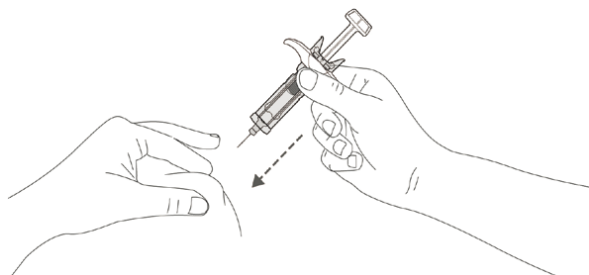


#### Voorgevulde spuit met naaldhoes

- Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd.
- Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.



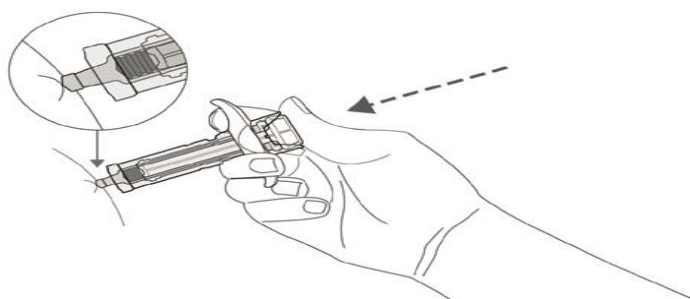
## Afbeelding 7



## Stap 4: Injectie

Zet uw duim op de zuiger. Druk de zuiger in en duw die op het einde van de injectie **stevig** in om te zorgen dat de spuit helemaal leeg is (zie afbeelding 8). Houd de huid goed vast tot de hele injectie is toegediend.

## Afbeelding 8



## Stap 5: Bescherming van de naald

Het veiligheidssysteem treedt in werking als de zuiger helemaal ingedrukt is:

- Houd de spuit stil en til langzaam uw duim van de zuiger.
- De zuiger komt samen met uw duim langzaam omhoog en de veer trekt de naald uit de injectieplaats en in de naaldhoes (zie afbeelding 9).

## Afbeelding 9



## Vergeet niet

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

## Afvoeren van gebruikte spuiten

De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de spuiten af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

### Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U mag de dosis die uw arts aan u heeft voorgeschreven niet verhogen. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft gemist, of als u te weinig heeft geïnjecteerd, dan moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu);
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS);
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die dit middel hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal;
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt);
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie);
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze verschijnselen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘capillairleksyndroom’ genoemd wordt, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
  - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of desoriëntatie, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van dit middel is spier- of botpijn, die verholpen

kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen worden waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze verschijnselen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiereactie

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorrhagie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en eenmaal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 12 ME (120 microgram) filgrastim in 0,2 ml, overeenkomend met 0,6 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,2 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met of zonder vooraf bevestigde naaldhoes en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder:

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt gedurende maximaal 48 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 48 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geadsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml, dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram) 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunning

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Accofil 70 ME/0,73 ml (0,96 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit filgrastim**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Accofil?**

Accofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) en behoort tot een groep van geneesmiddelen die cytokinen heten. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook biotechnologisch worden gemaakt voor gebruik als geneesmiddel. Accofil werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden. Accofil stimuleert het beenmerg (het weefsel waar nieuwe bloedcellen worden aangemaakt) om meer witte bloedcellen te produceren, die helpen infecties te bestrijden.

Een vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan om verschillende redenen optreden en zorgt ervoor dat uw lichaam infecties minder goed kan bestrijden. Accofil stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Dit middel kan worden gebruikt:

- om na een behandeling met chemotherapie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- om na een beenmergtransplantatie het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan behandeling met een hoge dosis chemotherapie, om het beenmerg meer stamcellen te laten produceren die dan verzameld kunnen worden en na uw behandeling aan u teruggegeven kunnen worden. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen gaan dan terug het beenmerg in en produceren bloedcellen;
- om, als u aan ernstige chronische neutropenie lijdt, het aantal witte bloedcellen te verhogen om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, wat het risico op infecties zal helpen verminderen.



## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor de start van de behandeling met dit middel als u lijdt aan of last heeft van:

- sikkelcelanemie, omdat dit middel een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met dit middel:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptideur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge verschijnselen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- verschijnselen krijgt van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise (u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker), rugpijn en verhoogde ontstekingsmerkstoffen in het bloed omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verminderde reactie op filgrastim**

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de oorzaken hiervan onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim opheffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiters.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u dit middel niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts.

Als u een stamcel donor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren**

Dit middel maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleren. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de

mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u tijdens de behandeling met dit middel zwanger wordt, dan moet u dat doorgeven aan uw arts.

Als u dit middel gebruikt, dan moet u stoppen met borstvoeding, tenzij uw arts u iets anders vertelt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Accofil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde injectiespuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Accofil bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische stoornis, dan mag u (of uw kind) dit middel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Als u (of uw kind) HFI heeft of als uw kind niet langer zoet voedsel of zoete dranken kan verdragen omdat hij/zij zich ziek voelt, moet overgeven of andere onplezierige verschijnselen krijgt zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree, moet u dit uw arts vertellen voordat u dit middel gebruikt.

Allergie voor natuurlijk rubber (latex). De naaldhoes van de voorgevulde spuit bevat droog, natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?**

Dit middel wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (een zogenaamde 'subcutane injectie'). Het kan ook worden toegediend als een dagelijkse langzame injectie in een ader (een zogenaamde 'intraveneuze infusie'). De gebruikelijke dosering verschilt en is afhankelijk van uw aandoening en lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel van dit middel u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis van dit middel ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

### **Hoelang moet ik dit middel gebruiken?**

U moet dit middel blijven gebruiken tot uw aantal witte bloedcellen weer normaal is. Er zal regelmatig bloed bij u worden afgenomen om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken.

### **Gebruik bij kinderen**

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van kinderen die chemotherapie krijgen of die aan een ernstig laag aantal witte bloedcellen lijden (neutropenie). De dosering bij kinderen die chemotherapie krijgen, is gelijk aan de dosering voor volwassenen.

### **Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren**

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van dit middel kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

### **Hoe injecteer ik dit middel zelf?**

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

### **Wat u nodig heeft**

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- een alcoholdoekje of iets vergelijkbaars.

### **Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met dit middel toedien?**

Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- m. Haal de voorgevulde spuit uit de koelkast.
- n. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- o. Kijk hoe de spuit met Accofil eruitziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- p. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm dit middel op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld *niet* op in de magnetron of in warm water).
- q. **Was uw handen grondig.**
- r. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit en het alcoholdoekje).

### **Hoe bereid ik mijn injectie voor?**

Alvorens u dit middel injecteert, moet u het volgende doen:

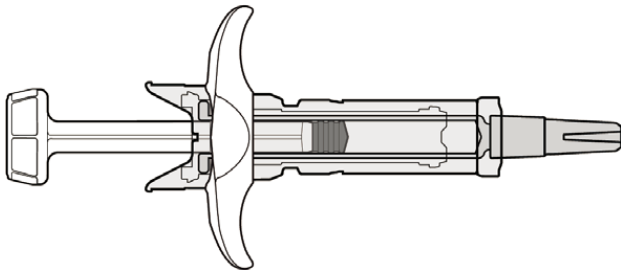
**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

### **Stap 1: Controleer of de voorgevulde spuit onbeschadigd is**

Controleer of de voorgevulde spuit intact/niet beschadigd is. Gebruik de spuit niet als u schade ziet

(als er een barst in de spuit of de naaldhoes zit), als u losse onderdelen ziet of als de naaldhoes vóór gebruik al in de veiligheidsstand staat (zie afbeelding 9), want dat betekent dat de voorgevulde spuit al gebruikt is. Over het algemeen geldt dat u de voorgevulde spuit niet mag gebruiken als die er niet precies hetzelfde uitziet als in afbeelding 1. Als hij er niet hetzelfde uitziet, gooi hem dan een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).

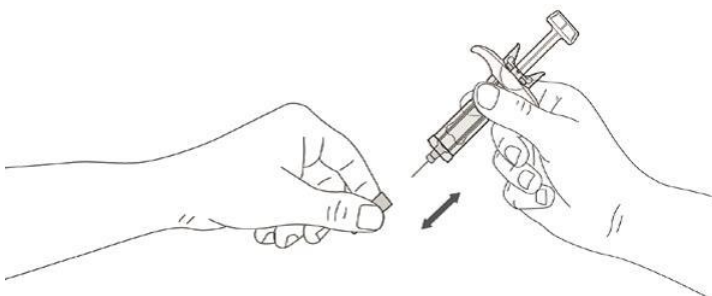
### Afbeelding 1



### Stap 2: Verwijder de dop van de naald

1. Verwijder de dop zoals u in afbeelding 2 kunt zien. Houd de naaldhoes in één hand, met de naald van u af gericht en zonder de zuiger aan te raken. Trek met uw andere hand de dop recht van de naaldhoes af. Gooi de dop daarna in een container voor biologisch gevaarlijk afval (naaldencontainer).
2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
4. Controleer nogmaals of de juiste dosis van dit middel in de injectiespuit zit.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

### Afbeelding 2

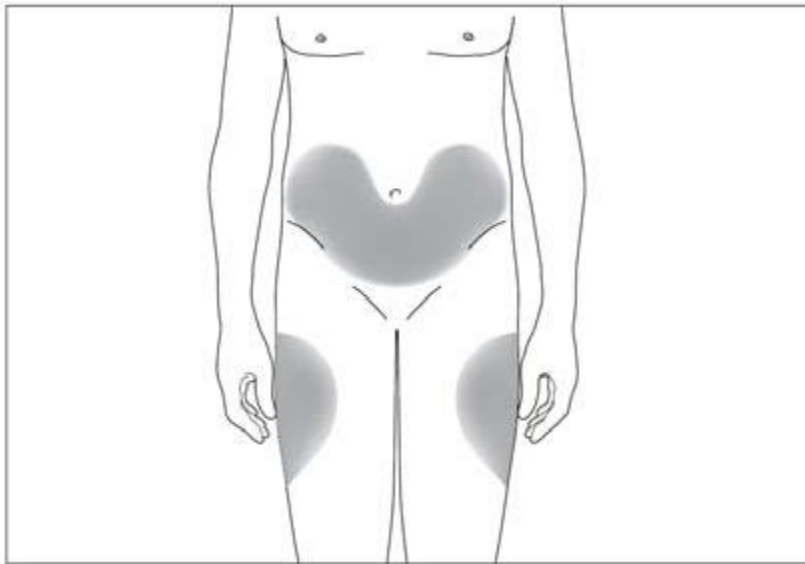


### Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

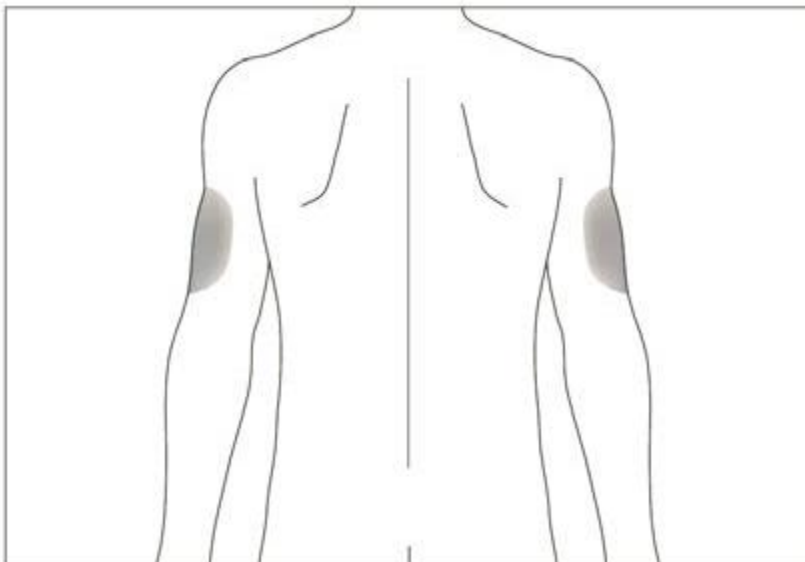
- het bovenste gedeelte van de dijen; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

### Afbeelding 3



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

**Afbeelding 4**



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico op pijn op een injectieplaats te voorkomen.

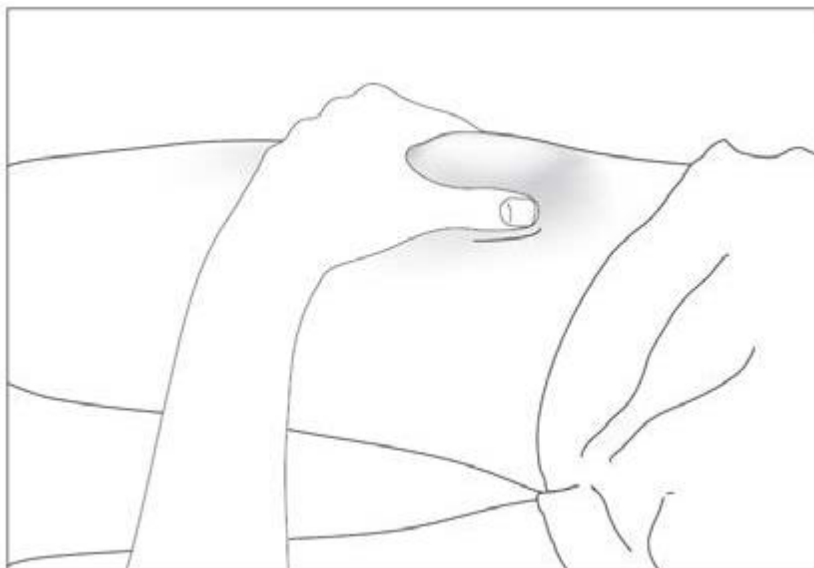
### **Stap 3: Breng de naald in**

- Pak met één hand voorzichtig de huid op de injectieplaats op.
- Steek met uw andere hand de naald (in een hoek van 45 – 90 graden) in de injectieplaats zonder de zuiger aan te raken. (Zie afbeelding 6 en 7).

### **Hoe dien ik mijn injectie toe?**

Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).

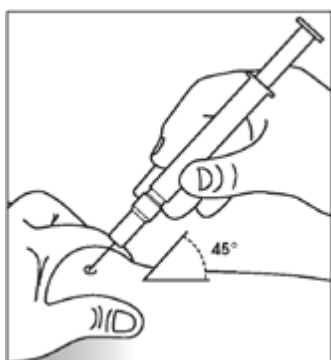
**Afbeelding 5**



#### Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

- Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.

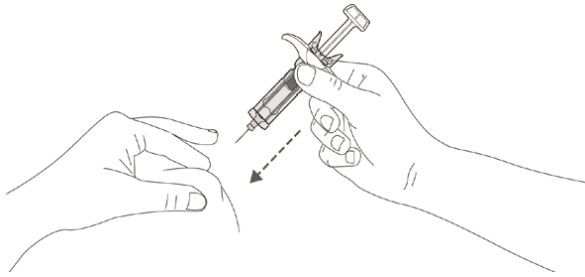
#### **Afbeelding 6**



#### Voorgevulde spuit met naaldhoes

- Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd.
- Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.

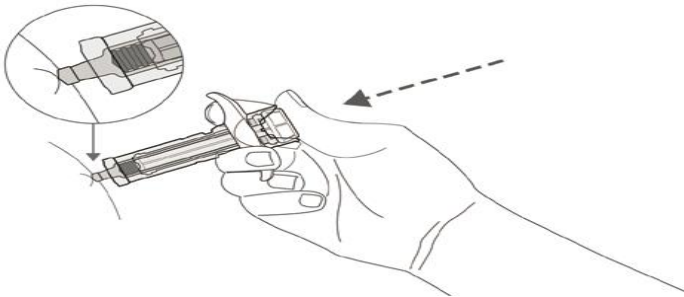
#### **Afbeelding 7**



#### **Stap 4: Injectie**

Zet uw duim op de zuiger. Druk de zuiger in en duw die op het einde van de injectie **stevig** in om te zorgen dat de spuit helemaal leeg is (zie afbeelding 8). Houd de huid goed vast tot de hele injectie is toegediend.

#### **Afbeelding 8**

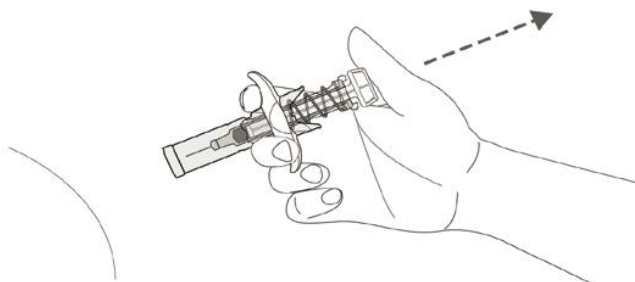


#### **Stap 5: Bescherming van de naald**

Het veiligheidssysteem treedt in werking als de zuiger helemaal ingedrukt is:

- Houd de spuit stil en til langzaam uw duim van de zuiger.
- De zuiger komt samen met uw duim langzaam omhoog en de veer trekt de naald uit de injectieplaats en in de naaldhoes (zie afbeelding 9).

#### **Afbeelding 9**



#### **Vergeet niet**

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

#### **Afvoeren van gebruikte spuiten**

De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de spuiten af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

U mag de dosis die uw arts aan u heeft voorgeschreven niet verhogen. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een injectie heeft gemist, of als u te weinig heeft geïnjecteerd, dan moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:**

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu);
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS);
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die dit middel hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal;
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt);
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie);
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze verschijnselen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘capillairleksyndroom’ genoemd wordt, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
  - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of desoriëntatie, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van dit middel is spier- of botpijn die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of



beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen worden waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze verschijnselen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiereactie

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)

- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en eenmaal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen

prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 70 ME (700 microgram) filgrastim in 0,73 ml, overeenkomend met 0,96 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,73 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met of zonder vooraf bevestigde naaldhoes en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder:

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt gedurende maximaal 48 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 48 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geadsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie  $< 0,2$  ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties  $< 1,5$  ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Accofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunning:

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 30 uur bij  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger in en duw er op het einde van de injectie **stevig** op om de spuit helemaal te legen. Houd de huid goed vast tot de injectie voltooid is. Houd de spuit stil en haal langzaam uw duim van de zuiger af. De zuiger komt samen met uw duim omhoog, de naald wordt door de veer uit de huid en in de naaldhoes getrokken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

**Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.**

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.