

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [ $\mu\text{g}$ ]) Filgrastim.

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Einheiten (Mio.E.)/ 300 Mikrogramm Filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung.

Filgrastim ist ein rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* (BL21) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze.

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Accofil ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accofil ist bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Accofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Accofil angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Accofil ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Accofil sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

### Dosierung

#### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E. (5 Mikrogramm) pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die erste Behandlung mit Accofil sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag verwendet (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag).

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten erwarteten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämie kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von der Art, der Dosierung und dem Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Neutrophilen-Nadirs, wird nicht empfohlen.

#### Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmark-Infusion verabreicht werden.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

| Anzahl neutrophiler Granulozyten   | Filgrastim Dosisanpassung                      |
|--|--|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen   | Dosisreduktion auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag |
| Falls die Anzahl neutrophiler Granulozyten 3 weitere aufeinanderfolgende Tage > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l bleibt  | Filgrastim absetzen                            |
| Falls die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Behandlung wieder unter 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden. |  |

### Zur Mobilisierung PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukapherese: Meist sind ein oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $< 0,5 \times 10^9/l$  auf  $> 5,0 \times 10^9/l$  ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

### Für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg KG/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

### Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

#### *Kongenitale Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

#### *Idiopathische oder zyklische Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

#### *Einstellung der Dosis*

Filgrastim sollte täglich so lange als subkutane Injektion angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von  $> 1,5 \times 10^9/l$  erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen  $1,5 \times 10^9/l$  und  $10 \times 10^9/l$  zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97 % der Patienten auf Dosen bis einschließlich 24 µg/kg KG/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 24 µg/kg KG/Tag ist nicht geklärt.

## Bei Patienten mit HIV-Infektion

### *Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kgKG/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $> 2,0 \times 10^9/l$ ) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E.

(4 µg)/kgKG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg)/kgKG/Tag erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

### *Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte*

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert  $> 2,0 \times 10^9/l$  zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

In klinischen Prüfungen mit Filgrastim wurde eine geringe Anzahl älterer Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine speziellen Studien für diese Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

### *Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion*

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion haben gezeigt, dass sich das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil kaum von dem bei Gesunden unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN oder mit malignen Erkrankungen*

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit der Behandlung in dieser Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils.

Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

## Art der Anwendung

### Etablierte zytotoxische Chemotherapie

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen in 5%iger Glucose-Lösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht

geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

*Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation*

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden jeweils nach Verdünnen mit 20 ml 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

*Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen (PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen*

*Filgrastim für die Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:*  
Filgrastim kann als 24-stündige, kontinuierliche subkutane Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Filgrastim ist in 20 ml einer 5 % Glukoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

*Filgrastim für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie*  
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen bei normalen Spendern vor Transplantation allogener peripherer Blutstammzellen*

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie(SCN)*

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Patienten mit HIV-Infektion*

Zum Erreichen des Rückgangs einer bestehenden Neutropenie oder zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden. .

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei allen Indikationen*

*Überempfindlichkeit*

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurden bei der ersten oder bei späteren Behandlungen Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Bei klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Filgrastim dauerhaft abzusetzen. Filgrastim darf nicht an Patienten verabreicht werden, bei denen in der Vergangenheit bereits Überempfindlichkeitserscheinungen auf Filgrastim oder Pegfilgrastim aufgetreten sind.

*Pulmonale Nebenwirkungen*

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler

Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

#### Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen Ereignisse von Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim bzw. Pegfilgrastim ab. Die Überwachung des Urinstatus wird empfohlen.

#### Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, berichtet. Das Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden bei Patienten und gesunden Spendern Splenomegalien, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie Fälle von Milzruptur beschrieben. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchungen, Ultraschall). Bei Spendern und Patienten mit Schmerzen im linken oberen Bauchbereich oder in der Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Filgrastim die Progression einer Milzvergrößerung verlangsamt oder aufgehalten. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

#### Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren können neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

#### Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Stammzelltransformation bei chronisch-myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

#### Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t(8;21), t(15;17) und inv(16)) ist nicht belegt.

#### Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von  $100 \times 10^9/l$  und

mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs  $50 \times 10^9/l$  übersteigen. Beim Einsatz von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf  $> 70 \times 10^9/l$  steigt.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit von Immunogenität. Generell ist die Rate der Antikörperbildung gegen Filgrastim eher niedrig. Wie bei allen Biologika treten auch hier bindende Antikörper auf; allerdings wurden diese bislang noch nicht mit neutralisierender Aktivität assoziiert.

#### Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

##### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Trägern des Sichelzellgens und Patienten mit Sichelzellanämie*

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Trägern des Sichelzellgens und Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Behandlung mit Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie in Erwägung ziehen.

##### *Osteoporose*

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die dauerhafte Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

##### *Risiken bei hochdosierter Chemotherapie*

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschließlich kardialer, pulmonaler, neurologischer und dermatologischer Wirkungen, führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

##### *Auswirkungen der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten*

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. durch das vorgesehene Dosierungsschema in voller Höhe), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten peripheren



Blutstammzellen den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

#### *Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs*

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt – mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut – kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumordinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich venöser Verschlusskrankheit und Störungen des Flüssigkeitsvolumens im Blut, wurden bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation gelegentlich berichtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden abnormen Knochenbefunden aus bildgebenden Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

##### *Mobilisierung*

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34<sup>+</sup>-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

##### *Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen*

Bei zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Mindestausbeute ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG) zu erzielen. Bei diesen Patienten kann auch die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder Carmustin (BCNU) in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

#### *Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen*

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34<sup>+</sup>-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinanderstehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34<sup>+</sup>-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen behandelt werden

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zwecke allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern unter 16 Jahren und älter als 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastim-Applikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte  $< 100 \times 10^9/l$ ) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten  $< 50 \times 10^9/l$  berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden. Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9/l$  vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten  $< 75 \times 10^9/l$  keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannterweise Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden. Spender, die G-CSF zur Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen*

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzelltransplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion in Verbindung stehen können.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

#### *Blutbild*

Andere Blutbildveränderungen – einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloischen Vorläuferzellen – können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

#### *Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom*

Besondere Sorgfalt sollte der Differentialdiagnostik der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzählung sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist nicht belegt. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Ursachen für vorübergehende Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig und Proteinurie bei einer kleinen Anzahl von Patienten auf. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

#### *Blutbild*

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten während der ersten 2 bis 3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E. (300 µg) Filgrastim pro Tag können große Schwankungen der

Neutrophilenwerte auftreten. Um den jeweils tiefsten Neutrophilenwert (Nadir) eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

#### *Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel*

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl der myelosuppressiven Substanzen anwenden zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

#### *Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können*

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte - zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie - eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

#### Alle Patienten

Accofil enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Accofil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Eine erhöhte Inzidenz von Embryoverlusten wurde bei Kaninchen nachgewiesen, die einem Vielfachen der klinischen Exposition ausgesetzt waren, sowie bei mütterlicher Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Ob Filgrastim/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung mit Filgrastim unterbrochen/abgesetzt werden soll, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegen die Vorteile der Behandlung mit Filgrastim für die Mutter abgewogen werden.

### Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen von Filgrastim auf die Fertilität bzw. die Reproduktionsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nach Verabreichung von Accofil kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Filgrastim am häufigsten auftreten können, sind anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Kapilarlecksyndrom, schwerer Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie, Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen Knochenmarkstransplantation oder Transplantation peripherer Blutstammzellen unterziehen, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Fieber, Schmerzen des Bewegungsapparates (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien mit Krebspatienten war muskuloskelettaler Schmerz bei 10 % leicht oder mäßig und bei 3 % der Patienten schwer.

## Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Daten in unten stehenden Tabellen beschreiben die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

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

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

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>               | <b>Sehr häufig</b>                    | <b>Häufig</b>  | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|--|---------------------------------------|--|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>       |                                       | Sepsis, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion |   |  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | Thrombozytopenie, Anämie <sup>c</sup> | Splenomegalie <sup>a</sup> , Hämoglobin vermindert <sup>c</sup>      | Leukozytose <sup>a</sup>  | Milzruptur <sup>a</sup> , Sichelzellanämie mit Krise   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                 |                                       |  | Graft versus Host Disease <sup>b</sup> , Überempfindlichkeit <sup>a</sup> , Arzneimittelüberempfindlichkeit | Anaphylaktische Reaktion   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>         |                                       | Verminderter Appetit <sup>c</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase      | Hyperurikämie, Serumharnsäure erhöht  | Blutzucker vermindert, Pseudogicht <sup>a</sup> (Chondrokalzinose), Flüssigkeitsvolumenstörung |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                   |                                       | Insomnie   |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                | Kopfschmerzen <sup>a</sup>            | Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie                                  |   |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                             |                                       | Hypotonie, Hypertonie  | Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup>   | Kapillarlecksyndrom <sup>a</sup> , Aortitis  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</b> |                                       | Hämoptyse, Dyspnoe, Husten <sup>a</sup> ,                            | Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> , Ateminsuffizienz <sup>a</sup> ,  |  |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                          | <b>Sehr häufig</b>  | <b>Häufig</b>                                      | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Mediastinums</b>   |   | Oropharyngealer Schmerz <sup>a,e</sup> , Epistaxis | Lungenödem <sup>a</sup> , interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> , Lungeninfiltration <sup>a</sup> , pulmonale Hämorrhagie, Hypoxie |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                  | Durchfall <sup>a,e</sup> , Erbrechen <sup>a,e</sup> , Übelkeit <sup>a</sup> | Verstopfung <sup>c</sup> , Mundschmerzen           |   |  |
| <b>Leber-und Gallenerkrankungen</b>                             |   | Erhöhte alkalische Phosphatase, Hepatomegalie      | Erhöhte γ-Glutamyl-Transferase, erhöhte Aspartataminotransferase  |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>           | Haarausfall <sup>a</sup>  | Ausschlag <sup>a</sup> , Erythem                   | Makulopapulöser Hautausschlag   | Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) Kutane Vaskulitis <sup>a</sup> |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> | Muskuloskelettale Schmerzen <sup>c</sup>                                    | Muskelkrämpfe                                      | Osteoporose   | Verminderte Knochendichte, Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                     |   | Dysurie, Hämaturie                                 | Proteinurie   | Harnabnormalitäten, Glomerulonephritis   |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                                    | <b>Sehr häufig</b>   | <b>Häufig</b>   | <b>Gelegentlich</b>                | <b>Selten</b> |
|---|--|---|------------------------------------|---------------|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Fatigue <sup>a</sup> , Schleimhautentzündung <sup>a</sup> , Fieber | Brustschmerzen <sup>a</sup> , Asthenie <sup>a</sup> , Schmerzen <sup>a</sup> , Unwohlsein <sup>c</sup> , peripheres Ödem <sup>c</sup> | Reaktionen an der Injektionsstelle |               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |  | Transfusionsreaktion <sup>c</sup>   |                                    |               |

<sup>a</sup>siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>b</sup>Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

<sup>c</sup>einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen

<sup>d</sup>Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen

<sup>e</sup>Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten als bei Placebo und mit den Folgeerkrankungen der zugrundeliegenden Malignität oder zytotoxischen Chemotherapie einhergehend

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Kapillarlecksyndrom

Es wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten, oder sich einer Apherese unterziehen (siehe Abschnitt 4.4) aufgetreten.

### Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatoze) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

### Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu einer Ateminsuffizienz oder einem akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, welche tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Behandlung mit Filgrastim wurden Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzruptur verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach der ersten oder der folgenden Behandlung auftraten,



wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Im Allgemeinen wurden diese häufiger nach i.v. Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden.

#### Kutane Vaskulitis

Über kutane Vaskulitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Während der Langzeitanwendung wurde bei 2 % der Patienten mit SCN über eine kutane Vaskulitis berichtet.

#### Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Bei Krebspatienten, welche mit Filgrastim behandelt wurden, wurde über Pseudogicht (Chondrokalzinose) berichtet.

#### Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen  $> 50 \times 10^9/l$ ) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastim und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten  $< 100 \times 10^9/l$ ) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist, was auf keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim hindeutet. Das einzige übereinstimmend berichtete unerwünschte Ereignis war Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich nicht von der Erfahrung in der erwachsenen Population unterscheidet. Für die weitere Evaluierung einer Behandlung mit Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen sind keine ausreichenden Daten vorhanden.

#### Andere besondere Patientengruppen

##### Anwendung bei geriatrischen Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ( $> 18$  Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Accofil-Anwendung für den Einsatz bei geriatrischen Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

##### Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Accofil sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf die Hälfte und zu einer Rückkehr zu normalen Werten innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Koloniestimulierende Faktoren,  
ATC-Code: L03AA02

Accofil ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Accofil, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen Patienten mit SCN kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilenspiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf die Hälfte ab und erreichen nach 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesenen Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von, oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen. Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

| <b>Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und behandlungsbedingter Mortalität (TRM) nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation</b> |                            |          |                              |                        |                      |
|--|----------------------------|----------|------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Publikation</b>   | <b>Zeitraum der Studie</b> | <b>n</b> | <b>Akute Grad II-IV GvHD</b> | <b>Chronische GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Meta-Analyse (2003)  | 1986-2001 <sup>a</sup>     | 1198     | 1,08<br>(0,87; 1,33)         | 1,02<br>(0,82; 1,26)   | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Europäische retrospektive Studie (2004)  | 1992-2002 <sup>b</sup>     | 1789     | 1,33<br>(1,08; 1,64)         | 1,29<br>(1,02; 1,61)   | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Internationale retrospektive Studie (2006)   | 1995-2000 <sup>b</sup>     | 2110     | 1,11<br>(0,86; 1,42)         | 1,10<br>(0,86; 1,39)   | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup>Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

<sup>b</sup>Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

#### Die Anwendung von Filgrastim für die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg/kg KG/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten, Erwachsene oder Kinder und Jugendliche, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer antiviralen und/oder myelosuppressiven Therapie. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Nach subkutaner und nach intravenöser Applikation folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 ml pro Minute und kg. Unter Dauerinfusion mit Accofil von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Eliminations-Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

## Linearität

Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung untersucht, die bis zu 1 Jahr andauerten und die Veränderungen zeigten, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter ein Anstieg der Leukozyten, myeloische Knochenmarkshyperplasie, extrameduläre Granulopoese sowie eine Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen waren reversibel nach dem Absetzen der Behandlung.

Die Auswirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Verabreichung (80 µg/kg/Tag) von Filgrastim bei Kaninchen während der Organogenese war mütterseitig toxisch und führte zu einer erhöhten Anzahl von spontanen Fehlgeburten sowie Abgängen nach der Einnistung, einer niedrigeren Zahl lebend geborener Junge sowie verringertes Geburtsgewicht.

Basierend auf den Daten, die für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel vorliegen, welches Accofil ähnelt, wurden bei diesem Arzneimittel vergleichbare Befunde sowie eine höhere Anzahl von fötalen Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet, einer maternal toxischen Dosis, die einer systemischen Exposition der etwa 50-90-fachen Menge entspricht, der Patienten mit einer klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag ausgesetzt sind. Der No-observed-adverse-effect Level für embryonale und fötale Toxizität bei dieser Studie lag bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa der 3-5-fachen Menge entspricht, der Patienten bei klinischer Dosis ausgesetzt sind.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei einer Dosis von bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der perinatalen und Stillperiode Filgrastim erhielten, wurde eine Verzögerung bei der externen Differenzierung sowie verzögertes Wachstum ( $\geq 20$  µg/kg/Tag) und eine leicht reduzierte Überlebensrate beobachtet (100 µg/kg/Tag). Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Essigsäure 99 %  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Accofil darf nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Aus der verdünnten Lösung heraus kann Filgrastim an Glas oder Kunststoffe adsorbiert werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

Sollte Accofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über mehr als 48 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Accofil NICHT verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig über einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  aufzubewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritzen aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packung mit einer, drei, fünf, sieben oder zehn Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfer(n). Die Packungen ohne Blisterpackung sind für Spritzen ohne Nadelschutz. Die Blisterpackungen enthalten Einzelspritzen mit integriertem Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Konzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml Infusionslösung verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Nicht schütteln.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration  $< 1,5\text{ Mio.E. (15 µg)}$  pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung Ph. Eur. versetzt werden.

Accofil enthält keine Konservierungsstoffe. Aufgrund des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die Accofil-Fertigspritzen nur für den Einmalgebrauch.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

## **Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem**

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Drücken Sie den Kolben herunter und drücken Sie am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Entleerung der Spritze abgeschlossen ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie Ihren Daumen langsam vom Kolben ab. Der Kolben bewegt sich mit Ihrem Daumen nach oben und die Feder zieht die Nadel von der Injektionsstelle zurück, in den Nadelschutz.

### **Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem**

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### **Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 960 Mikrogramm [ $\mu$ g]) Filgrastim.

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Einheiten (Mio.E.)/480 Mikrogramm Filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung.

Filgrastim ist ein rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* (BL21) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Accofil ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accofil ist bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Accofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Accofil angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Accofil ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Accofil sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

### Dosierung

#### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E. (5 Mikrogramm) pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die erste Behandlung mit Accofil sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag verwendet (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag).

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten erwarteten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämie kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von der Art, der Dosierung und dem Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Neutrophilen-Nadirs, wird nicht empfohlen.

#### Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmark-Infusion verabreicht werden.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

| Anzahl neutrophiler Granulozyten   | Filgrastim Dosisanpassung                      |
|--|--|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen   | Dosisreduktion auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag |
| Falls die Anzahl neutrophiler Granulozyten 3 weitere aufeinanderfolgende Tage > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l bleibt  | Filgrastim absetzen                            |
| Falls die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Behandlung wieder unter 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden. |  |



### Zur Mobilisierung PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukapherese: Meist sind ein oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $< 0,5 \times 10^9/l$  auf  $> 5,0 \times 10^9/l$  ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

### Für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg KG/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

### Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

#### *Kongenitale Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

#### *Idiopathische oder zyklische Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

#### *Einstellung der Dosis*

Filgrastim sollte täglich so lange als subkutane Injektion angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von  $> 1,5 \times 10^9/l$  erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen  $1,5 \times 10^9/l$  und  $10 \times 10^9/l$  zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97 % der Patienten auf Dosen bis einschließlich 24 µg/kg KG/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 24 µg/kg KG/Tag ist nicht geklärt.

### Bei Patienten mit HIV-Infektion

#### *Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kgKG/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $> 2,0 \times 10^9/l$ ) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E.

(4 µg)/kgKG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg)/kgKG/Tag erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

#### *Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte*

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert  $> 2,0 \times 10^9/l$  zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

In klinischen Prüfungen mit Filgrastim wurde eine geringe Anzahl älterer Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine speziellen Studien für diese Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

#### *Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion*

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion haben gezeigt, dass sich das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil kaum von dem bei Gesunden unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN oder mit malignen Erkrankungen*

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit der Behandlung in dieser Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils.

Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

### Art der Anwendung

#### Etablierte zytotoxische Chemotherapie

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen in 5%iger Glucose-Lösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser

Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden jeweils nach Verdünnen in 20 ml 5%iger Glucose Lösung angewendet werden. (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen (PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen

*Filgrastim für die Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:*  
Filgrastim kann als 24-stündige, kontinuierliche subkutane Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Filgrastim ist in 20 ml einer 5 % Glukoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

*Filgrastim für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie*  
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen bei normalen Spendern vor Transplantation allogener peripherer Blutstammzellen

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Patienten mit HIV-Infektion

Zum Erreichen des Rückgangs einer bestehenden Neutropenie oder zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei allen Indikationen

Überempfindlichkeit

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurden bei der ersten oder bei späteren Behandlungen Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Bei klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Filgrastim dauerhaft abzusetzen. Filgrastim darf nicht an Patienten verabreicht werden, bei denen in der Vergangenheit bereits Überempfindlichkeitserscheinungen auf Filgrastim oder Pegfilgrastim aufgetreten sind.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf

pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

#### Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen Ereignisse von Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim bzw. Pegfilgrastim ab. Die Überwachung des Urinstatus wird empfohlen.

#### Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, berichtet. Das Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden bei Patienten und gesunden Spendern Splenomegalien, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie Fälle von Milzruptur beschrieben. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchungen, Ultraschall). Bei Spendern und Patienten mit Schmerzen im linken oberen Bauchbereich oder in der Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Filgrastim die Progression einer Milzvergrößerung verlangsamt oder aufgehalten. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

#### Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren können neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

#### Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Stammzelltransformation bei chronisch-myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

#### Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t(8;21), t(15;17) und inv(16)) ist nicht belegt.

#### Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9 / l$ ).

#### Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von  $100 \times 10^9 / l$  und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende

Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs  $50 \times 10^9/l$  übersteigen. Beim Einsatz von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf  $> 70 \times 10^9/l$  steigt.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit von Immunogenität. Generell ist die Rate der Antikörperbildung gegen Filgrastim eher niedrig. Wie bei allen Biologika treten auch hier bindende Antikörper auf; allerdings wurden diese bislang noch nicht mit neutralisierender Aktivität assoziiert.

#### Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

##### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Trägern des Sichelzellgens und Patienten mit Sichelzellanämie*

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Trägern des Sichelzellgens und Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Behandlung mit Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie in Erwägung ziehen.

##### *Osteoporose*

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die dauerhafte Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

##### *Risiken bei hochdosierter Chemotherapie*

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschließlich kardialer, pulmonaler, neurologischer und dermatologischer Wirkungen, führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

##### *Auswirkungen der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten*

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. durch das vorgesehene Dosierungsschema in voller Höhe), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten peripheren Blutstammzellen den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver

oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

#### *Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs*

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt – mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut – kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumordinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich venöser Verschlusskrankheit und Störungen des Flüssigkeitsvolumens im Blut, wurden bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation gelegentlich berichtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden abnormen Knochenbefunden aus bildgebenden Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

##### *Mobilisierung*

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34<sup>+</sup>-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

##### *Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen*

Bei zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Mindestausbeute ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG) zu erzielen. Bei diesen Patienten kann auch die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder Carmustin (BCNU) in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

#### *Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen*

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34<sup>+</sup>-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinanderstehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34<sup>+</sup>-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen behandelt werden

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zwecke allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern unter 16 Jahren und älter als 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastim-Applikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte  $< 100 \times 10^9/l$ ) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten  $< 50 \times 10^9/l$  berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden. Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9/l$  vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten  $< 75 \times 10^9/l$  keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannterweise Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden. Spender, die G-CSF zur Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen*

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzelltransplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion in Verbindung stehen können.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

#### *Blutbild*

Andere Blutbildveränderungen – einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloischen Vorläuferzellen – können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

#### *Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom*

Besondere Sorgfalt sollte der Differentialdiagnostik der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzählung sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist nicht belegt. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Ursachen für vorübergehende Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig und Proteinurie bei einer kleinen Anzahl von Patienten auf. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

#### *Blutbild*

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten während der ersten 2 bis 3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E. (300 µg) Filgrastim pro Tag können große Schwankungen der



Neutrophilenwerte auftreten. Um den jeweils tiefsten Neutrophilenwert (Nadir) eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

#### *Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel*

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl der myelosuppressiven Substanzen anwenden zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

#### *Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können*

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte - zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie - eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

#### Alle Patienten

Accofil enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Accofil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Eine erhöhte Inzidenz von Embryoverlusten wurde bei Kaninchen nachgewiesen, die einem Vielfachen der klinischen Exposition ausgesetzt waren, sowie bei mütterlicher Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Ob Filgrastim/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung mit Filgrastim unterbrochen/abgesetzt werden soll, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegen die Vorteile der Behandlung mit Filgrastim für die Mutter abgewogen werden.

### Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen von Filgrastim auf die Fertilität bzw. die Reproduktionsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nach Verabreichung von Accofil kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Filgrastim am häufigsten auftreten können, sind anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Kapilarlecksyndrom, schwerer Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie, Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen Knochenmarkstransplantation oder Transplantation peripherer Blutstammzellen unterziehen, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Fieber, Schmerzen des Bewegungsapparates (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien mit Krebspatienten war muskuloskelettaler Schmerz bei 10 % leicht oder mäßig und bei 3 % der Patienten schwer.

## Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Daten in unten stehenden Tabellen beschreiben die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

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

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

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>               | <b>Sehr häufig</b>                    | <b>Häufig</b>  | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|--|---------------------------------------|--|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>       |                                       | Sepsis, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion |   |  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | Thrombozytopenie, Anämie <sup>c</sup> | Splenomegalie <sup>a</sup> , Hämoglobin vermindert <sup>c</sup>      | Leukozytose <sup>a</sup>  | Milzruptur <sup>a</sup> , Sichelzellanämie mit Krise   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                 |                                       |  | Graft versus Host Disease <sup>b</sup> , Überempfindlichkeit <sup>a</sup> , Arzneimittelüberempfindlichkeit | Anaphylaktische Reaktion   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>         |                                       | Verminderter Appetit <sup>c</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase      | Hyperurikämie, Serumharnsäure erhöht  | Blutzucker vermindert, Pseudogicht <sup>a</sup> (Chondrokalzinose), Flüssigkeitsvolumenstörung |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                   |                                       | Insomnie   |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                | Kopfschmerzen <sup>a</sup>            | Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie                                  |   |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                             |                                       | Hypotonie, Hypertonie  | Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup>   | Kapillarlecksyndrom <sup>a</sup> , Aortitis  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</b> |                                       | Hämoptyse, Dyspnoe, Husten <sup>a</sup> ,                            | Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> , Ateminsuffizienz <sup>a</sup> ,  |  |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                          | <b>Sehr häufig</b>  | <b>Häufig</b>                                      | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Mediastinums</b>   |   | Oropharyngealer Schmerz <sup>a,e</sup> , Epistaxis | Lungenödem <sup>a</sup> , interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> , Lungeninfiltration <sup>a</sup> , pulmonale Hämorrhagie, Hypoxie |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                  | Durchfall <sup>a,e</sup> , Erbrechen <sup>a,e</sup> , Übelkeit <sup>a</sup> | Verstopfung <sup>c</sup> , Mundschmerzen           |   |  |
| <b>Leber-und Gallenerkrankungen</b>                             |   | Erhöhte alkalische Phosphatase, Hepatomegalie      | Erhöhte γ-Glutamyl-Transferase, erhöhte Aspartataminotransferase  |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>           | Haarausfall <sup>a</sup>  | Ausschlag <sup>a</sup> , Erythem                   | Makulopapulöser Hautausschlag   | Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) Kutane Vaskulitis <sup>a</sup> |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> | Muskuloskelettale Schmerzen <sup>c</sup>                                    | Muskelkrämpfe                                      | Osteoporose   | Verminderte Knochendichte, Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                     |   | Dysurie, Hämaturie                                 | Proteinurie   | Harnabnormalitäten, Glomerulonephritis   |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                                    | <b>Sehr häufig</b>   | <b>Häufig</b>   | <b>Gelegentlich</b>                | <b>Selten</b> |
|---|--|---|------------------------------------|---------------|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Fatigue <sup>a</sup> , Schleimhautentzündung <sup>a</sup> , Fieber | Brustschmerzen <sup>a</sup> , Asthenie <sup>a</sup> , Schmerzen <sup>a</sup> , Unwohlsein <sup>c</sup> , peripheres Ödem <sup>c</sup> | Reaktionen an der Injektionsstelle |               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |  | Transfusionsreaktion <sup>c</sup>   |                                    |               |

<sup>a</sup>siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>b</sup>Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

<sup>c</sup>einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen

<sup>d</sup>Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen

<sup>e</sup>Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten als bei Placebo und mit den Folgeerkrankungen der zugrundeliegenden Malignität oder zytotoxischen Chemotherapie einhergehend

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Kapillarlecksyndrom

Es wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten, oder sich einer Apherese unterziehen (siehe Abschnitt 4.4) aufgetreten.

### Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

### Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu einer Ateminsuffizienz oder einem akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, welche tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Behandlung mit Filgrastim wurden Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzruptur verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach der ersten oder der folgenden Behandlung auftraten,

wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Im Allgemeinen wurden diese häufiger nach i.v. Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden.

#### Kutane Vaskulitis

Über kutane Vaskulitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Während der Langzeitanwendung wurde bei 2 % der Patienten mit SCN über eine kutane Vaskulitis berichtet.

#### Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Bei Krebspatienten, welche mit Filgrastim behandelt wurden, wurde über Pseudogicht (Chondrokalzinose) berichtet.

#### Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen  $> 50 \times 10^9/l$ ) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastim und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten  $< 100 \times 10^9/l$ ) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist, was auf keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim hindeutet. Das einzige übereinstimmend berichtete unerwünschte Ereignis war Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich nicht von der Erfahrung in der erwachsenen Population unterscheidet. Für die weitere Evaluierung einer Behandlung mit Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen sind keine ausreichenden Daten vorhanden.

#### Andere besondere Patientengruppen

##### Anwendung bei geriatrischen Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ( $> 18$  Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Accofil-Anwendung für den Einsatz bei geriatrischen Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

##### Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Accofil sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf die Hälfte und zu einer Rückkehr zu normalen Werten innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Koloniestimulierende Faktoren,  
ATC-Code: L03AA02

Accofil ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Accofil, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen Patienten mit SCN kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilenspiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf die Hälfte ab und erreichen nach 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesenen Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von, oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen. Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

| <b>Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und behandlungsbedingter Mortalität (TRM) nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation</b> |                            |          |                              |                        |                      |
|--|----------------------------|----------|------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Publikation</b>   | <b>Zeitraum der Studie</b> | <b>n</b> | <b>Akute Grad II-IV GvHD</b> | <b>Chronische GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Meta-Analyse (2003)  | 1986-2001 <sup>a</sup>     | 1198     | 1,08<br>(0,87; 1,33)         | 1,02<br>(0,82; 1,26)   | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Europäische retrospektive Studie (2004)  | 1992-2002 <sup>b</sup>     | 1789     | 1,33<br>(1,08; 1,64)         | 1,29<br>(1,02; 1,61)   | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Internationale retrospektive Studie (2006)   | 1995-2000 <sup>b</sup>     | 2110     | 1,11<br>(0,86; 1,42)         | 1,10<br>(0,86; 1,39)   | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup>Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

<sup>b</sup>Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

#### Die Anwendung von Filgrastim für die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg/kg KG/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten, Erwachsene oder Kinder und Jugendliche, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer antiviralen und/oder myelosuppressiven Therapie. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Nach subkutaner und nach intravenöser Applikation folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 ml pro Minute und kg. Unter Dauerinfusion mit Accofil von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Eliminations-Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.



## Linearität

Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung untersucht, die bis zu 1 Jahr andauerten und die Veränderungen zeigten, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter ein Anstieg der Leukozyten, myeloische Knochenmarkshyperplasie, extrameduläre Granulopoese sowie eine Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen waren reversibel nach dem Absetzen der Behandlung.

Die Auswirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Verabreichung (80 µg/kg/Tag) von Filgrastim bei Kaninchen während der Organogenese war mütterseitig toxisch und führte zu einer erhöhten Anzahl von spontanen Fehlgeburten sowie Abgängen nach der Einnistung, einer niedrigeren Zahl lebend geborener Junge sowie verringertes Geburtsgewicht.

Basierend auf den Daten, die für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel vorliegen, welches Accofil ähnelt, wurden bei diesem Arzneimittel vergleichbare Befunde sowie eine höhere Anzahl von fötalen Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet, einer maternal toxischen Dosis, die einer systemischen Exposition der etwa 50-90-fachen Menge entspricht, der Patienten mit einer klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag ausgesetzt sind. Der No-observed-adverse-effect Level für embryonale und fötale Toxizität bei dieser Studie lag bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa der 3-5-fachen Menge entspricht, der Patienten bei klinischer Dosis ausgesetzt sind.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei einer Dosis von bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der perinatalen und Stillperiode Filgrastim erhielten, wurde eine Verzögerung bei der externen Differenzierung sowie verzögertes Wachstum ( $\geq 20$  µg/kg/Tag) und eine leicht reduzierte Überlebensrate beobachtet (100 µg/kg/Tag). Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Essigsäure 99 %  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Accofil darf nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Aus der verdünnten Lösung heraus kann Filgrastim an Glas oder Kunststoffe adsorbiert werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

Sollte Accofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über mehr als 48 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Accofil NICHT verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig über einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  aufzubewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritzen aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packung mit einer, drei, fünf, sieben oder zehn Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfer(n). Die Packungen ohne Blisterpackung sind für Spritzen ohne Nadelschutz. Die Blisterpackungen enthalten Einzelspritzen mit integriertem Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Konzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml Infusionslösung verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Nicht schütteln.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration  $< 1,5\text{ Mio.E. (15 µg)}$  pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung Ph. Eur. versetzt werden.

Accofil enthält keine Konservierungsstoffe. Aufgrund des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die Accofil-Fertigspritzen nur für den Einmalgebrauch.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

## **Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem**

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Drücken Sie den Kolben herunter und drücken Sie am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Entleerung der Spritze abgeschlossen ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie Ihren Daumen langsam vom Kolben ab. Der Kolben bewegt sich mit Ihrem Daumen nach oben und die Feder zieht die Nadel von der Injektionsstelle zurück, in den Nadelschutz.

### **Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem**

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### **Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [ $\mu\text{g}$ ]) Filgrastim.

Jede Fertigspritze enthält 12 Millionen Einheiten (Mio.E.)/120 Mikrogramm Filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung.

Filgrastim ist ein rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* (BL21) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Accofil ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accofil ist bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Accofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Accofil angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Accofil ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Accofil sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

Die Fertigspritze mit Accofil 12 Mio.E./0,2 ml ist speziell für die Verabreichung von Dosen von 12 Mio.E. oder weniger bei pädiatrischen Patienten konzipiert. Die Spritze ist mit Messeinteilungen versehen (größere Einteilungen bei jeweils 0,1 ml und kleinere Einteilungen bei jeweils 0,025 ml bis 1,0 ml), um Accofil-Dosierungen von 12 Mio.E. und weniger entsprechend den individuellen Dosierungsanforderungen von pädiatrischen Patienten genau abmessen zu können.

### Dosierung

#### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E. (5 Mikrogramm) pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die erste Behandlung mit Accofil sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag verwendet (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag).

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten erwarteten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämien kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von der Art, der Dosierung und dem Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Neutrophilen-Nadirs, wird nicht empfohlen.

#### Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmark-Infusion verabreicht werden.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

| Anzahl neutrophiler Granulozyten  | Filgrastim Dosisanpassung                      |
|---|--|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen  | Dosisreduktion auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag |
| Falls die Anzahl neutrophiler Granulozyten 3 weitere aufeinanderfolgende Tage > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l bleibt | Filgrastim absetzen                            |

Falls die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Behandlung wieder unter  $1,0 \times 10^9/l$  abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.

Zur Mobilisierung PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukapherese: Meist sind ein oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $< 0,5 \times 10^9/l$  auf  $> 5,0 \times 10^9/l$  ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg KG/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

*Kongenitale Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

*Idiopathische oder zyklische Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

*Einstellung der Dosis*

Filgrastim sollte täglich so lange als subkutane Injektion angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von  $> 1,5 \times 10^9/l$  erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen  $1,5 \times 10^9/l$  und  $10 \times 10^9/l$  zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97 % der Patienten auf Dosen bis einschließlich 24 µg/kg KG/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 24 µg/kg KG/Tag ist nicht geklärt.

## Bei Patienten mit HIV-Infektion

### *Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kgKG/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $> 2,0 \times 10^9/l$ ) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E.

(4 µg)/kgKG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg)/kgKG/Tag erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

### *Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte*

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert  $> 2,0 \times 10^9/l$  zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

In klinischen Prüfungen mit Filgrastim wurde eine geringe Anzahl älterer Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine speziellen Studien für diese Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

### *Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion*

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion haben gezeigt, dass sich das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil kaum von dem bei Gesunden unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN oder mit malignen Erkrankungen*

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit der Behandlung in dieser Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils.

Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

## Art der Anwendung

### Etablierte zytotoxische Chemotherapie

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen in 5%iger Glucose-Lösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht

geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

*Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation*

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden jeweils nach Verdünnen in 20 ml 5%iger Glucose Lösung angewendet werden. (siehe Abschnitt 6.6).

*Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen (PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen*

*Filgrastim für die Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:*  
Filgrastim kann als 24-stündige, kontinuierliche subkutane Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Filgrastim ist in 20 ml einer 5 % Glukoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

*Filgrastim für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie*  
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen bei normalen Spendern vor Transplantation allogener peripherer Blutstammzellen*

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)*

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

*Patienten mit HIV-Infektion*

Für die Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei allen Indikationen*

*Überempfindlichkeit*

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurden bei der ersten oder bei späteren Behandlungen Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Bei klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Filgrastim dauerhaft abzusetzen. Filgrastim darf nicht an Patienten verabreicht werden, bei denen in der Vergangenheit bereits Überempfindlichkeitserscheinungen auf Filgrastim oder Pegfilgrastim aufgetreten sind.

*Pulmonale Nebenwirkungen*

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf



pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

#### Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen Ereignisse von Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim bzw. Pegfilgrastim ab. Die Überwachung des Urinstatus wird empfohlen.

#### Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, berichtet. Das Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden bei Patienten und gesunden Spendern Splenomegalien, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie Fälle von Milzruptur beschrieben. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchungen, Ultraschall). Bei Spendern und Patienten mit Schmerzen im linken oberen Bauchbereich oder in der Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Filgrastim die Progression einer Milzvergrößerung verlangsamt oder aufgehalten. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

#### Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren können neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

#### Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Stammzelltransformation bei chronisch-myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

#### Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t(8;21), t(15;17) und inv(16)) ist nicht belegt.

#### Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9 / l$ ).

#### Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von  $100 \times 10^9 / l$  und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende

Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs  $50 \times 10^9/l$  übersteigen. Beim Einsatz von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf  $> 70 \times 10^9/l$  steigt.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit von Immunogenität. Generell ist die Rate der Antikörperbildung gegen Filgrastim eher niedrig. Wie bei allen Biologika treten auch hier bindende Antikörper auf; allerdings wurden diese bislang noch nicht mit neutralisierender Aktivität assoziiert.

#### Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

##### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Trägern des Sichelzellgens und Patienten mit Sichelzellanämie*

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Trägern des Sichelzellgens und Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Behandlung mit Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie in Erwägung ziehen.

##### *Osteoporose*

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die dauerhafte Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

##### *Risiken bei hochdosierter Chemotherapie*

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschließlich kardialer, pulmonaler, neurologischer und dermatologischer Wirkungen, führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

##### *Auswirkungen der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten*

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. durch das vorgesehene Dosierungsschema in voller Höhe), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten peripheren Blutstammzellen den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver

oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

#### *Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs*

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt – mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut – kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumordinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich venöser Verschlusskrankheit und Störungen des Flüssigkeitsvolumens im Blut, wurden bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation gelegentlich berichtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden abnormen Knochenbefunden aus bildgebenden Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

##### *Mobilisierung*

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34<sup>+</sup>-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

##### *Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen*

Bei zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Mindestausbeute ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG) zu erzielen. Bei diesen Patienten kann auch die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder Carmustin (BCNU) in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

#### *Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen*

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34<sup>+</sup>-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinanderstehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34<sup>+</sup>-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen behandelt werden

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zwecke allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern unter 16 Jahren und älter als 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastim-Applikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte  $< 100 \times 10^9/l$ ) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten  $< 50 \times 10^9/l$  berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden. Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9/l$  vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten  $< 75 \times 10^9/l$  keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannterweise Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden. Spender, die G-CSF zur Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen*

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzelltransplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion in Verbindung stehen können.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

#### *Blutbild*

Andere Blutbildveränderungen – einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloischen Vorläuferzellen – können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

#### *Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom*

Besondere Sorgfalt sollte der Differentialdiagnostik der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzählung sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist nicht belegt. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Ursachen für vorübergehende Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig und Proteinurie bei einer kleinen Anzahl von Patienten auf. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

#### *Blutbild*

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten während der ersten 2 bis 3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E. (300 µg) Filgrastim pro Tag können große Schwankungen der

Neutrophilenwerte auftreten. Um den jeweils tiefsten Neutrophilenwert (Nadir) eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

#### *Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel*

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl der myelosuppressiven Substanzen anwenden zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

#### *Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können*

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte - zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie - eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

#### Alle Patienten

Accofil enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Accofil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Eine erhöhte Inzidenz von Embryoverlusten wurde bei Kaninchen nachgewiesen, die einem Vielfachen der klinischen Exposition ausgesetzt waren, sowie bei mütterlicher Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Ob Filgrastim/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung mit Filgrastim unterbrochen/abgesetzt werden soll, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegen die Vorteile der Behandlung mit Filgrastim für die Mutter abgewogen werden.

### Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen von Filgrastim auf die Fertilität bzw. die Reproduktionsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nach Verabreichung von Accofil kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Filgrastim am häufigsten auftreten können, sind anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Kapilarlecksyndrom, schwerer Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie, Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen Knochenmarkstransplantation oder Transplantation peripherer Blutstammzellen unterziehen, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Fieber, Schmerzen des Bewegungsapparates (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien mit Krebspatienten war muskuloskelettaler Schmerz bei 10 % leicht oder mäßig und bei 3 % der Patienten schwer.

## Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Daten in unten stehenden Tabellen beschreiben die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

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

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

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>               | <b>Sehr häufig</b>                    | <b>Häufig</b>  | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|--|---------------------------------------|--|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>       |                                       | Sepsis, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion |   |  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | Thrombozytopenie, Anämie <sup>c</sup> | Splenomegalie <sup>a</sup> , Hämoglobin vermindert <sup>c</sup>      | Leukozytose <sup>a</sup>  | Milzruptur <sup>a</sup> , Sichelzellanämie mit Krise   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                 |                                       |  | Graft versus Host Disease <sup>b</sup> , Überempfindlichkeit <sup>a</sup> , Arzneimittelüberempfindlichkeit | Anaphylaktische Reaktion   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>         |                                       | Verminderter Appetit <sup>c</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase      | Hyperurikämie, Serumharnsäure erhöht  | Blutzucker vermindert, Pseudogicht <sup>a</sup> (Chondrokalzinose), Flüssigkeitsvolumenstörung |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                   |                                       | Insomnie   |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                | Kopfschmerzen <sup>a</sup>            | Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie                                  |   |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                             |                                       | Hypotonie, Hypertonie  | Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup>   | Kapillarlecksyndrom <sup>a</sup> , Aortitis  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</b> |                                       | Hämoptyse, Dyspnoe, Husten <sup>a</sup> ,                            | Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> , Ateminsuffizienz <sup>a</sup> ,  |  |



| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                          | <b>Sehr häufig</b>  | <b>Häufig</b>                                      | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Mediastinums</b>   |   | Oropharyngealer Schmerz <sup>a,e</sup> , Epistaxis | Lungenödem <sup>a</sup> , interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> , Lungeninfiltration <sup>a</sup> , pulmonale Hämorrhagie, Hypoxie |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                  | Durchfall <sup>a,e</sup> , Erbrechen <sup>a,e</sup> , Übelkeit <sup>a</sup> | Verstopfung <sup>c</sup> , Mundschmerzen           |   |  |
| <b>Leber-und Gallenerkrankungen</b>                             |   | Erhöhte alkalische Phosphatase, Hepatomegalie      | Erhöhte $\gamma$ -Glutamyl-Transferase, erhöhte Aspartataminotransferase  |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>           | Haarausfall <sup>a</sup>  | Ausschlag <sup>a</sup> , Erythem                   | Makulopapulöser Hautausschlag   | Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) Kutane Vaskulitis <sup>a</sup> |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> | Muskuloskelettale Schmerzen <sup>c</sup>                                    | Muskelkrämpfe                                      | Osteoporose   | Verminderte Knochendichte, Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                     |   | Dysurie, Hämaturie                                 | Proteinurie   | Harnabnormalitäten, Glomerulonephritis   |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                                    | <b>Sehr häufig</b>  | <b>Häufig</b>   | <b>Gelegentlich</b>                | <b>Selten</b> |
|---|---|---|------------------------------------|---------------|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</b>      | Fatigue <sup>a</sup> , Schleimhaut-entzündung <sup>a</sup> , Fieber | Brustschmerzen <sup>a</sup> , Asthenie <sup>a</sup> , Schmerzen <sup>a</sup> , Unwohlsein <sup>c</sup> , peripheres Ödem <sup>c</sup> | Reaktionen an der Injektionsstelle |               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |   | Transfusionsreaktion <sup>c</sup>   |                                    |               |

<sup>a</sup>siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>b</sup>Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

<sup>c</sup>einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen

<sup>d</sup>Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen

<sup>e</sup>Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten als bei Placebo und mit den Folgeerkrankungen der zugrundeliegenden Malignität oder zytotoxischen Chemotherapie einhergehend

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Kapillarlecksyndrom

Es wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten, oder sich einer Apherese unterziehen (siehe Abschnitt 4.4) aufgetreten.

### Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatoze) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

### Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu einer Ateminsuffizienz oder einem akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, welche tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Behandlung mit Filgrastim wurden Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzruptur verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach der ersten oder der folgenden Behandlung auftraten,

wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Im Allgemeinen wurden diese häufiger nach i.v. Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden.

#### Kutane Vaskulitis

Über kutane Vaskulitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Während der Langzeitanwendung wurde bei 2 % der Patienten mit SCN über eine kutane Vaskulitis berichtet.

#### Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Bei Krebspatienten, welche mit Filgrastim behandelt wurden, wurde über Pseudogicht (Chondrokalzinose) berichtet.

#### Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen  $> 50 \times 10^9/l$ ) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastim und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten  $< 100 \times 10^9/l$ ) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist, was auf keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim hindeutet. Das einzige übereinstimmend berichtete unerwünschte Ereignis war Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich nicht von der Erfahrung in der erwachsenen Population unterscheidet. Für die weitere Evaluierung einer Behandlung mit Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen sind keine ausreichenden Daten vorhanden.

#### Andere besondere Patientengruppen

##### Anwendung bei geriatrischen Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ( $> 18$  Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Accofil-Anwendung für den Einsatz bei geriatrischen Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

##### Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Accofil sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf die Hälfte und zu einer Rückkehr zu normalen Werten innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Koloniestimulierende Faktoren,  
ATC-Code: L03AA02

Accofil ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Accofil, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen Patienten mit SCN kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilenspiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf die Hälfte ab und erreichen nach 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesenen Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von, oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen. Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

| <b>Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und behandlungsbedingter Mortalität (TRM) nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation</b> |                            |          |                              |                        |                      |
|--|----------------------------|----------|------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Publikation</b>   | <b>Zeitraum der Studie</b> | <b>n</b> | <b>Akute Grad II-IV GvHD</b> | <b>Chronische GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Meta-Analyse (2003)  | 1986-2001 <sup>a</sup>     | 1198     | 1,08<br>(0,87; 1,33)         | 1,02<br>(0,82; 1,26)   | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Europäische retrospektive Studie (2004)  | 1992-2002 <sup>b</sup>     | 1789     | 1,33<br>(1,08; 1,64)         | 1,29<br>(1,02; 1,61)   | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Internationale retrospektive Studie (2006)   | 1995-2000 <sup>b</sup>     | 2110     | 1,11<br>(0,86; 1,42)         | 1,10<br>(0,86; 1,39)   | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup>Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

<sup>b</sup>Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

#### Die Anwendung von Filgrastim für die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg/kg KG/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten, Erwachsene oder Kinder und Jugendliche, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer antiviralen und/oder myelosuppressiven Therapie. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Nach subkutaner und nach intravenöser Applikation folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 ml pro Minute und kg. Unter Dauerinfusion mit Accofil von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Eliminations-Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

## Linearität

Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung untersucht, die bis zu 1 Jahr andauerten und die Veränderungen zeigten, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter ein Anstieg der Leukozyten, myeloische Knochenmarkshyperplasie, extrameduläre Granulopoese sowie eine Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen waren reversibel nach dem Absetzen der Behandlung.

Die Auswirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Verabreichung (80 µg/kg/Tag) von Filgrastim bei Kaninchen während der Organogenese war mütterseitig toxisch und führte zu einer erhöhten Anzahl von spontanen Fehlgeburten sowie Abgängen nach der Einnistung, einer niedrigeren Zahl lebend geborener Junge sowie verringertes Geburtsgewicht.

Basierend auf den Daten, die für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel vorliegen, welches Accofil ähnelt, wurden bei diesem Arzneimittel vergleichbare Befunde sowie eine höhere Anzahl von fötalen Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet, einer maternal toxischen Dosis, die einer systemischen Exposition der etwa 50-90-fachen Menge entspricht, der Patienten mit einer klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag ausgesetzt sind. Der No-observed-adverse-effect Level für embryonale und fötale Toxizität bei dieser Studie lag bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa der 3-5-fachen Menge entspricht, der Patienten bei klinischer Dosis ausgesetzt sind.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei einer Dosis von bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der perinatalen und Stillperiode Filgrastim erhielten, wurde eine Verzögerung bei der externen Differenzierung sowie verzögertes Wachstum ( $\geq 20$  µg/kg/Tag) und eine leicht reduzierte Überlebensrate beobachtet (100 µg/kg/Tag). Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Essigsäure 99 %  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Accofil darf nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Aus der verdünnten Lösung heraus kann Filgrastim an Glas oder Kunststoffe adsorbiert werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

Sollte Accofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über mehr als 48 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Accofil NICHT verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig über einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  aufzubewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritzen aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packung mit einer, drei, fünf, sieben oder zehn Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfer(n). Die Packungen ohne Blisterpackung sind für Spritzen ohne Nadelschutz. Die Blisterpackungen enthalten Einzelspritzen mit integriertem Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Konzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml Infusionslösung verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Nicht schütteln.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration  $< 1,5\text{ Mio.E. (15 µg)}$  pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung Ph. Eur. versetzt werden.

Accofil enthält keine Konservierungsstoffe. Aufgrund des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die Accofil-Fertigspritzen nur für den Einmalgebrauch.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

### **Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem**

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Drücken Sie den Kolben herunter und drücken Sie am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Entleerung der Spritze abgeschlossen ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie Ihren Daumen langsam vom Kolben ab. Der Kolben bewegt sich mit Ihrem Daumen nach oben und die Feder zieht die Nadel von der Injektionsstelle zurück, in den Nadelschutz.

### **Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem**

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### **Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 960 Mikrogramm [ $\mu$ g]) Filgrastim.

Jede Fertigspritze enthält 70 Millionen Einheiten (Mio.E.)/700 Mikrogramm Filgrastim in 0,73 ml (0,96 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung.

Filgrastim ist ein rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* (BL21) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Accofil ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accofil ist bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Accofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Accofil angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Accofil ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

Die Fertigspritze mit Accofil 70 Mio.E./0,73 ml ist speziell für die Verabreichung von Filgrastim-

Dosen von 10 µg/kgKG/Tag bei erwachsenen Patienten konzipiert, um in den folgenden Situationen die Zahl der Gaben zu verringern, die bei Verwendung mehrerer Fertigspritzen mit 30 Mio.E./0,5 ml und 48 Mio.E./0,5 ml erforderlich sind:

- Nicht chemotherapie-bezogene Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC) für die Transplantation autologer PBPC
- Mobilisierung von PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie
- Mobilisation von PBPC bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation
- Verkürzung der Neutropenie bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Accofil sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

### Dosierung

#### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E. (5 Mikrogramm) pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die erste Behandlung mit Accofil sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag verwendet (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag).

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten erwarteten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämie kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von der Art, der Dosierung und dem Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Neutrophilen-Nadirs, wird nicht empfohlen.

#### Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmark-Infusion verabreicht werden.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

| Anzahl neutrophiler Granulozyten                           | Filgrastim Dosisanpassung                      |
|--|--|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen | Dosisreduktion auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag |

|   |                     |
|---|---------------------|
| Falls die Anzahl neutrophiler Granulozyten<br>3 weitere aufeinanderfolgende Tage<br>> $1,0 \times 10^9/l$ bleibt  | Filgrastim absetzen |
| Falls die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Behandlung wieder unter $1,0 \times 10^9/l$ abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden. |                     |

Zur Mobilisierung PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen beträgt 1 Mio.E. ( $10 \mu g$ )/kg KG/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukapherese: Meist sind ein oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. ( $5 \mu g$ )/kg KG/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $< 0,5 \times 10^9/l$  auf  $> 5,0 \times 10^9/l$  ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag ( $10 \mu g/kg$  KG/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

*Kongenitale Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. ( $12 \mu g$ )/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

*Idiopathische oder zyklische Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. ( $5 \mu g$ )/kg KG/Tag als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

*Einstellung der Dosis*

Filgrastim sollte täglich so lange als subkutane Injektion angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von  $> 1,5 \times 10^9/l$  erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen  $1,5 \times 10^9/l$  und  $10 \times 10^9/l$  zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97 % der Patienten auf Dosen bis einschließlich  $24 \mu g/kg$  KG/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über  $24 \mu g/kg$  KG/Tag ist nicht geklärt.

## Bei Patienten mit HIV-Infektion

### *Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie*

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kgKG/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten  $> 2,0 \times 10^9/l$ ) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E.

(4 µg)/kgKG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg)/kgKG/Tag erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

### *Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte*

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert  $> 2,0 \times 10^9/l$  zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von  $> 2,0 \times 10^9/l$  kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

In klinischen Prüfungen mit Filgrastim wurde eine geringe Anzahl älterer Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine speziellen Studien für diese Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

### *Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion*

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion haben gezeigt, dass sich das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil kaum von dem bei Gesunden unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN oder mit malignen Erkrankungen*

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit der Behandlung in dieser Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils.

Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

## Art der Anwendung

### Etablierte zytotoxische Chemotherapie

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen in 5%iger Glucose-Lösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht

geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden jeweils nach Verdünnen in 20 ml 5%iger Glucose Lösung angewendet werden. (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen (PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen

*Filgrastim für die Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:*  
Filgrastim kann als 24-stündige, kontinuierliche subkutane Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Filgrastim ist in 20 ml einer 5 % Glukoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

*Filgrastim für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie*  
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen bei normalen Spendern vor Transplantation allogener peripherer Blutstammzellen

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Patienten mit HIV-Infektion

Zum Erreichen des Rückgangs einer bestehenden Neutropenie oder zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei allen Indikationen

Überempfindlichkeit

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurden bei der ersten oder bei späteren Behandlungen Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Bei klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Filgrastim dauerhaft abzusetzen. Filgrastim darf nicht an Patienten verabreicht werden, bei denen in der Vergangenheit bereits Überempfindlichkeitserscheinungen auf Filgrastim oder Pegfilgrastim aufgetreten sind.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein

akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

#### Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen Ereignisse von Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim bzw. Pegfilgrastim ab. Die Überwachung des Urinstatus wird empfohlen.

#### Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, berichtet. Das Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden bei Patienten und gesunden Spendern Splenomegalien, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie Fälle von Milzruptur beschrieben. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchungen, Ultraschall). Bei Spendern und Patienten mit Schmerzen im linken oberen Bauchbereich oder in der Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Filgrastim die Progression einer Milzvergrößerung verlangsamt oder aufgehalten. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

#### Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren können neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

#### Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Stammzelltransformation bei chronisch-myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

#### Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t(8;21), t(15;17) und inv(16)) ist nicht belegt.

#### Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten <  $100 \times 10^9 / l$ ).

#### Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von  $100 \times 10^9 / l$  und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim

wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs  $50 \times 10^9/l$  übersteigen. Beim Einsatz von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf  $> 70 \times 10^9/l$  steigt.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit von Immunogenizität. Generell ist die Rate der Antikörperbildung gegen Filgrastim eher niedrig. Wie bei allen Biologika treten auch hier bindende Antikörper auf; allerdings wurden diese bislang noch nicht mit neutralisierender Aktivität assoziiert.

#### Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

##### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Trägern des Sichelzellgens und Patienten mit Sichelzellanämie*

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Trägern des Sichelzellgens und Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Behandlung mit Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie in Erwägung ziehen.

##### *Osteoporose*

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die dauerhafte Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

##### *Risiken bei hochdosierter Chemotherapie*

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschließlich kardialer, pulmonaler, neurologischer und dermatologischer Wirkungen, führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

##### *Auswirkungen der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten*

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. durch das vorgesehene Dosierungsschema in voller Höhe), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten peripheren Blutstammzellen den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

### *Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs*

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt – mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut – kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumordinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich venöser Verschlusskrankheit und Störungen des Flüssigkeitsvolumens im Blut, wurden bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation gelegentlich berichtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden abnormen Knochenbefunden aus bildgebenden Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

#### *Mobilisierung*

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34<sup>+</sup>-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

#### *Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen*

Bei zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Mindestausbeute ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG) zu erzielen. Bei diesen Patienten kann auch die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein.



Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder Carmustin (BCNU) in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

#### *Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen*

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34<sup>+</sup>-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinanderstehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34<sup>+</sup>-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen behandelt werden

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zwecke allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern unter 16 Jahren und älter als 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastim-Applikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte  $< 100 \times 10^9/l$ ) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten  $< 50 \times 10^9/l$  berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden. Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten  $< 100 \times 10^9/l$  vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten  $< 75 \times 10^9/l$  keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannterweise Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden. Spender, die G-CSF zur Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen*

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzelltransplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion in Verbindung stehen können.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

#### *Blutbild*

Andere Blutbildveränderungen – einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloischen Vorläuferzellen – können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

#### *Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom*

Besondere Sorgfalt sollte der Differentialdiagnostik der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzählung sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist nicht belegt. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

Ursachen für vorübergehende Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig und Proteinurie bei einer kleinen Anzahl von Patienten auf. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

#### *Blutbild*

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten während der ersten 2 bis 3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E. (300 µg) Filgrastim pro Tag können große Schwankungen der

Neutrophilenwerte auftreten. Um den jeweils tiefsten Neutrophilenwert (Nadir) eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

#### *Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel*

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl der myelosuppressiven Substanzen anwenden zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

#### *Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können*

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte - zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie - eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

#### Alle Patienten

Accofil enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Accofil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Eine erhöhte Inzidenz von Embryoverlusten wurde bei Kaninchen nachgewiesen, die einem Vielfachen der klinischen Exposition ausgesetzt waren, sowie bei mütterlicher Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Ob Filgrastim/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung mit Filgrastim unterbrochen/abgesetzt werden soll, müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegen die Vorteile der Behandlung mit Filgrastim für die Mutter abgewogen werden.

### Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen von Filgrastim auf die Fertilität bzw. die Reproduktionsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nach Verabreichung von Accofil kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Filgrastim am häufigsten auftreten können, sind anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Kapilarlecksyndrom, schwerer Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie, Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen Knochenmarkstransplantation oder Transplantation peripherer Blutstammzellen unterziehen, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Fieber, Schmerzen des Bewegungsapparates (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien mit Krebspatienten war muskuloskelettaler Schmerz bei 10 % leicht oder mäßig und bei 3 % der Patienten schwer.

## Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Daten in unten stehenden Tabellen beschreiben die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

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

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

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>               | <b>Sehr häufig</b>                    | <b>Häufig</b>  | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|--|---------------------------------------|--|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>       |                                       | Sepsis, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion |   |  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | Thrombozytopenie, Anämie <sup>c</sup> | Splenomegalie <sup>a</sup> , Hämoglobin vermindert <sup>c</sup>      | Leukozytose <sup>a</sup>  | Milzruptur <sup>a</sup> , Sichelzellanämie mit Krise   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                 |                                       |  | Graft versus Host Disease <sup>b</sup> , Überempfindlichkeit <sup>a</sup> , Arzneimittelüberempfindlichkeit | Anaphylaktische Reaktion   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>         |                                       | Verminderter Appetit <sup>c</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase      | Hyperurikämie, Serumharnsäure erhöht  | Blutzucker vermindert, Pseudogicht <sup>a</sup> (Chondrokalzinose), Flüssigkeitsvolumenstörung |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                   |                                       | Insomnie   |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                | Kopfschmerzen <sup>a</sup>            | Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie                                  |   |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                             |                                       | Hypotonie, Hypertonie  | Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup>   | Kapillarlecksyndrom <sup>a</sup> , Aortitis  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</b> |                                       | Hämoptyse, Dyspnoe, Husten <sup>a</sup> ,                            | Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> , Ateminsuffizienz <sup>a</sup> ,  |  |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                          | <b>Sehr häufig</b>  | <b>Häufig</b>                                      | <b>Gelegentlich</b>   | <b>Selten</b>  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Mediastinums</b>   |   | Oropharyngealer Schmerz <sup>a,e</sup> , Epistaxis | Lungenödem <sup>a</sup> , interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> , Lungeninfiltration <sup>a</sup> , pulmonale Hämorrhagie, Hypoxie |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                  | Durchfall <sup>a,e</sup> , Erbrechen <sup>a,e</sup> , Übelkeit <sup>a</sup> | Verstopfung <sup>c</sup> , Mundschmerzen           |   |  |
| <b>Leber-und Gallenerkrankungen</b>                             |   | Erhöhte alkalische Phosphatase, Hepatomegalie      | Erhöhte $\gamma$ -Glutamyl-Transferase, erhöhte Aspartataminotransferase  |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>           | Haarausfall <sup>a</sup>  | Ausschlag <sup>a</sup> , Erythem                   | Makulopapulöser Hautausschlag   | Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) Kutane Vaskulitis <sup>a</sup> |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> | Muskuloskelettale Schmerzen <sup>c</sup>                                    | Muskelkrämpfe                                      | Osteoporose   | Verminderte Knochendichte, Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                     |   | Dysurie, Hämaturie                                 | Proteinurie   | Harnabnormalitäten, Glomerulonephritis   |

| <b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>                                    | <b>Sehr häufig</b>   | <b>Häufig</b>   | <b>Gelegentlich</b>                | <b>Selten</b> |
|---|--|---|------------------------------------|---------------|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Fatigue <sup>a</sup> , Schleimhautentzündung <sup>a</sup> , Fieber | Brustschmerzen <sup>a</sup> , Asthenie <sup>a</sup> , Schmerzen <sup>a</sup> , Unwohlsein <sup>c</sup> , peripheres Ödem <sup>c</sup> | Reaktionen an der Injektionsstelle |               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |  | Transfusionsreaktion <sup>c</sup>   |                                    |               |

<sup>a</sup>siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>b</sup>Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

<sup>c</sup>einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen

<sup>d</sup>Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen

<sup>e</sup>Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten als bei Placebo und mit den Folgeerkrankungen der zugrundeliegenden Malignität oder zytotoxischen Chemotherapie einhergehend

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Kapillarlecksyndrom

Es wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten, oder sich einer Apherese unterziehen (siehe Abschnitt 4.4) aufgetreten.

### Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatoze) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

### Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu einer Ateminsuffizienz oder einem akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, welche tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Behandlung mit Filgrastim wurden Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzruptur verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach der ersten oder der folgenden Behandlung auftraten,

wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Im Allgemeinen wurden diese häufiger nach i.v. Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden.

#### Kutane Vaskulitis

Über kutane Vaskulitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Während der Langzeitanwendung wurde bei 2 % der Patienten mit SCN über eine kutane Vaskulitis berichtet.

#### Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Bei Krebspatienten, welche mit Filgrastim behandelt wurden, wurde über Pseudogicht (Chondrokalzinose) berichtet.

#### Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen  $> 50 \times 10^9/l$ ) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastim und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten  $< 100 \times 10^9/l$ ) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist, was auf keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim hindeutet. Das einzige übereinstimmend berichtete unerwünschte Ereignis war Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich nicht von der Erfahrung in der erwachsenen Population unterscheidet. Für die weitere Evaluierung einer Behandlung mit Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen sind keine ausreichenden Daten vorhanden.

#### Andere besondere Patientengruppen

##### Anwendung bei geriatrischen Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ( $> 18$  Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Accofil-Anwendung für den Einsatz bei geriatrischen Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

##### Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Accofil sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf die Hälfte und zu einer Rückkehr zu normalen Werten innerhalb von 1 bis 7 Tagen.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Koloniestimulierende Faktoren,  
ATC-Code: L03AA02

Accofil ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Accofil, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen Patienten mit SCN kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilenspiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf die Hälfte ab und erreichen nach 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesenen Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von, oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen. Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

| <b>Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und behandlungsbedingter Mortalität (TRM) nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation</b> |                            |          |                              |                        |                      |
|--|----------------------------|----------|------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Publikation</b>   | <b>Zeitraum der Studie</b> | <b>n</b> | <b>Akute Grad II-IV GvHD</b> | <b>Chronische GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Meta-Analyse (2003)  | 1986-2001 <sup>a</sup>     | 1198     | 1,08<br>(0,87; 1,33)         | 1,02<br>(0,82; 1,26)   | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Europäische retrospektive Studie (2004)  | 1992-2002 <sup>b</sup>     | 1789     | 1,33<br>(1,08; 1,64)         | 1,29<br>(1,02; 1,61)   | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Internationale retrospektive Studie (2006)   | 1995-2000 <sup>b</sup>     | 2110     | 1,11<br>(0,86; 1,42)         | 1,10<br>(0,86; 1,39)   | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup>Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

<sup>b</sup>Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

#### Die Anwendung von Filgrastim für die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg/kg KG/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten, Erwachsene oder Kinder und Jugendliche, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer antiviralen und/oder myelosuppressiven Therapie. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

### Elimination

Nach subkutaner und nach intravenöser Applikation folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 ml pro Minute und kg. Unter Dauerinfusion mit Accofil von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Eliminations-Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

## Linearität

Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung untersucht, die bis zu 1 Jahr andauerten und die Veränderungen zeigten, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter ein Anstieg der Leukozyten, myeloische Knochenmarkshyperplasie, extrameduläre Granulopoese sowie eine Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen waren reversibel nach dem Absetzen der Behandlung.

Die Auswirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Verabreichung (80 µg/kg/Tag) von Filgrastim bei Kaninchen während der Organogenese war mütterseitig toxisch und führte zu einer erhöhten Anzahl von spontanen Fehlgeburten sowie Abgängen nach der Einnistung, einer niedrigeren Zahl lebend geborener Junge sowie verringertes Geburtsgewicht.

Basierend auf den Daten, die für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel vorliegen, welches Accofil ähnelt, wurden bei diesem Arzneimittel vergleichbare Befunde sowie eine höhere Anzahl von fötalen Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet, einer maternal toxischen Dosis, die einer systemischen Exposition der etwa 50-90-fachen Menge entspricht, der Patienten mit einer klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag ausgesetzt sind. Der No-observed-adverse-effect Level für embryonale und fötale Toxizität bei dieser Studie lag bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa der 3-5-fachen Menge entspricht, der Patienten bei klinischer Dosis ausgesetzt sind.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei einer Dosis von bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der perinatalen und Stillperiode Filgrastim erhielten, wurde eine Verzögerung bei der externen Differenzierung sowie verzögertes Wachstum ( $\geq 20$  µg/kg/Tag) und eine leicht reduzierte Überlebensrate beobachtet (100 µg/kg/Tag). Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Essigsäure 99 %  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Accofil darf nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Aus der verdünnten Lösung heraus kann Filgrastim an Glas oder Kunststoffe adsorbiert werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

Sollte Accofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über mehr als 48 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Accofil NICHT verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig über einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 30 Stunden bei  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  aufzubewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritzen aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packung mit einer, drei, fünf, sieben oder zehn Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfer(n). Die Packungen ohne Blisterpackung sind für Spritzen ohne Nadelschutz. Die Blisterpackungen enthalten Einzelspritzen mit integriertem Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Konzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml Infusionslösung verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Nicht schütteln.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration  $< 1,5\text{ Mio.E. (15 µg)}$  pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung Ph. Eur. versetzt werden.

Accofil enthält keine Konservierungsstoffe. Aufgrund des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die Accofil-Fertigspritzen nur für den Einmalgebrauch.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

### **Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem**

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Drücken Sie den Kolben herunter und drücken Sie am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Entleerung der Spritze abgeschlossen ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie Ihren Daumen langsam vom Kolben ab. Der Kolben bewegt sich mit Ihrem Daumen nach oben und die Feder zieht die Nadel von der Injektionsstelle zurück, in den Nadelschutz.

### **Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem**

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### **Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,5 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“5 Fertigspritzen (0,5 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“3 Fertigspritzen (0,5 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 10 Alkoholtupfer”

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/001- 1 Fertigspritze  
EU/1/14/946/002- 5 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/006 - 3 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/009 - 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Umkarton – Fertigspritze mit Nadelschutz in Blisterpackung**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Fertigspritze (0,5 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“3 Fertigspritzen (0,5 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“5 Fertigspritzen (0,5 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 10 Alkoholtupfer”  
“7 Fertigspritzen (0,5 ml) + 7 Alkoholtupfer”

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/005 – 1 Fertigspritze mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/008 – 5 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/007 – 3 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/010 – 10 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/017 – 7 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Accofil 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,5 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“5 Fertigspritzen (0,5 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“3 Fertigspritzen (0,5 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 10 Alkoholtupfer”

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/003 - 1 Fertigspritze  
EU/1/14/946/004- 5 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/012 - 3 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/015 - 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC:  
SN:  
NN:



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Umkarton – Fertigspritze mit Nadelschutz**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Fertigspritze (0,5 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“3 Fertigspritzen (0,5 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“5 Fertigspritzen (0,5 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 10 Alkoholtupfer”  
“7 Fertigspritzen (0,5 ml) + 7 Alkoholtupfer”

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/011 – 1 Fertigspritze mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/014 – 5 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/013 – 3 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/016 – 10 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/018 – 7 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Accofil 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 12 Mio.E. Filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,2 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“5 Fertigspritzen (0,2 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“3 Fertigspritzen (0,2 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,2 ml) + 10 Alkoholtupfer”

### 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/019 – 1 Fertigspritze  
EU/1/14/946/020 – 3 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/021 – 5 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/022 – 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton – Fertigspritze mit Nadelschutz in Blisterpackung

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 12 Mio.E. Filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,2 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“3 Fertigspritzen (0,2 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“5 Fertigspritzen (0,2 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,2 ml) + 10 Alkoholtupfer”  
“7 Fertigspritzen (0,2 ml) + 7 Alkoholtupfer”

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/023 – 1 Fertigspritze mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/024 – 3 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/025 – 5 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/026 – 7 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/027 – 10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Accofil 12 Mio.E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 70 Mio.E. Filgrastim in 0,73 ml (0,96 mg/ml).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,73 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“5 Fertigspritzen (0,73 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“3 Fertigspritzen (0,73 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,73 ml) + 10 Alkoholtupfer”

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/028 – 1 Fertigspritze  
EU/1/14/946/029 – 3 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/030 – 5 Fertigspritzen  
EU/1/14/946/031 – 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### Umkarton – Fertigspritze mit Nadelschutz in Blisterpackung

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 70 Mio.E. Filgrastim in 0,73 ml (0,96 mg/ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze (0,73 ml) + 1 Alkoholtupfer  
“3 Fertigspritzen (0,73 ml) + 3 Alkoholtupfer”  
“5 Fertigspritzen (0,73 ml) + 5 Alkoholtupfer”  
“10 Fertigspritzen (0,73 ml) + 10 Alkoholtupfer”  
“7 Fertigspritzen (0,73 ml) + 7 Alkoholtupfer”

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Nicht schütteln.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/946/032 – 1 Fertigspritze mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/033 – 3 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/034 – 5 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/035 – 7 Fertigspritzen mit Nadelschutz  
EU/1/14/946/036 – 10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Accofil 70 Mio.E./0,73 ml Injektions-/Infusionslösung  
Filgrastim  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,73 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER**

### **Accofil 30 Mio.E./0,5 ml (0,6 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze** Filgrastim

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?
3. Wie ist Accofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Accofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Accofil?**

Accofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Accofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Accofil regt das Knochenmark zur schnellen Bildung weißer Blutkörperchen an.

Accofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu reduzieren.).

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?**

### **Accofil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Accofil anwenden:

Informieren Sie vor Behandlungsbeginn Ihren Arzt, **wenn Sie:**

- an einer Sichelzellanämie leiden, da Accofil Sichelzellkrisen verursachen kann.
- an Osteoporose leiden (Knochenerkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn während der Behandlung mit Accofil folgende Symptome auftreten:

- Schmerzen im linken Oberbauch, auf der linken Seite des Brustkorbs oder an der linken Schulter Spitze (dies könnte Folge einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) oder einer Milzruptur sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken (diese können Symptome einer reduzierten Anzahl an Thrombozyten sein (Thrombozytopenie), was die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes beeinträchtigen kann).
- plötzliche Zeichen einer Allergie, wie Ausschlag, Juckreiz oder Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, an der Zunge oder an anderen Körperteilen, Kurzatmigkeit, Keuchatem oder Atemnot, da diese Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein könnten.
- Sie ein Anschwellen Ihres Gesichtes oder Ihrer Knöchel, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als üblich (Glomerulonephritis).
- Symptome einer Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) haben; dies wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern in seltenen Fällen berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Verlust des Ansprechens auf Filgrastim**

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens der Behandlung mit Filgrastim wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation. Wenn Sie unter einer schweren chronischen Neutropenie leiden, sind Sie möglicherweise gefährdet, Blutkrebs (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)) zu entwickeln. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken sprechen, Blutkrebs zu entwickeln und welche Tests durchgeführt werden sollten. Wenn bei Ihnen Blutkrebs auftritt oder dafür eine Wahrscheinlichkeit besteht, dürfen Sie Accofil nicht anwenden, außer Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutkörperchen stimulieren**

Accofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer genau das Arzneimittel dokumentieren, welches Sie anwenden.

### **Anwendung von Accofil zusammen mit anderen Arzneimitteln**



Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Accofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht. Die Anwendung von Accofil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen,
- glauben, dass Sie schwanger sind, oder
- eine Schwangerschaft planen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Accofil schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Accofil anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinflussen. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Anwendung von Accofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

#### **Accofil enthält Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **Accofil enthält Sorbitol.**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie eine Allergie gegen Kautschuk (Latex) haben. Die Nadelschutzkappe auf der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat) und kann schwere allergische Reaktionen verursachen.

### **3. Wie ist Accofil anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### **Wie ist Accofil anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?**

Accofil wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem

Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Accofil Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:  
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Accofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Beginnen Sie die Behandlung zu Hause jedoch nicht, bevor Sie nicht sorgfältig durch Ihre Pflegefachkraft in der häuslichen Injektion unterwiesen wurden.

### **Wie lange muss ich Accofil anwenden?**

Sie müssen Accofil so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Accofil anwenden sollen.

### **Anwendung bei Kindern**

Accofil wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

### **Informationen zur Selbstinjektion**

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Accofil geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

### **Wie injiziere ich mir Accofil selbst?**

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Zeit geben.

### **Material, das Sie benötigen**

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Accofil;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares.

### **Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Accofil gebe?**

Lassen Sie den Nadelschutz so lange auf der Spritze, bis Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.

- a. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Accofil aus dem Kühlschrank.
- b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist oder wenn die Spritze länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder anderweitig verfallen ist.
- c. Kontrollieren Sie das Aussehen von Accofil. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.
- d. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Accofil nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel *nicht* in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
- e. ***Waschen Sie sich gründlich die Hände.***
- f. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Accofil und Alkoholtupfer).

### **Wie bereite ich meine Accofil-Injektion vor?**

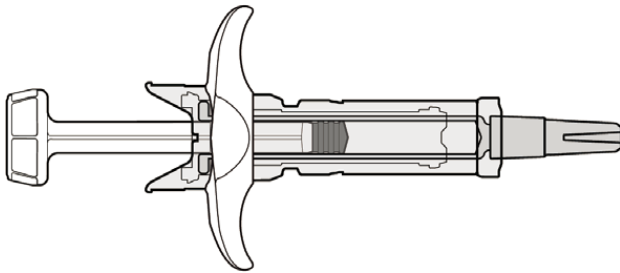
Bevor Sie Accofil injizieren, müssen Sie Folgendes tun:

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

## Schritt 1: Prüfen Sie die Integrität des Systems

Vergewissern Sie sich, dass das System intakt/ nicht beschädigt ist. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Sie Beschädigungen (Bruch der Spritze oder des Nadelschutzes) oder verlorene Komponenten sehen und wenn der Nadelschutz vor der Verwendung auf Sicherheitsposition steht, wie in Abbildung 9 gezeigt, da dies darauf hinweist, dass das System bereits in Betrieb ist. Generell sollte das Produkt nicht verwendet werden, wenn es nicht mit der Abbildung 1 übereinstimmt. Wenn dies der Fall ist, entsorgen Sie das Produkt in einem Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).

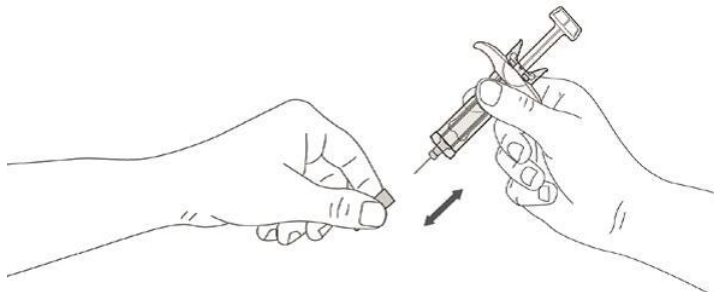
**Abbildung 1**



## Schritt 2: Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel

1. Entfernen Sie die Schutzkappe wie in Abbildung 2 gezeigt. Halten Sie den Körper der Nadelschutzkappe mit einer Hand so, dass das Nadelende von Ihnen weg zeigt, ohne den Kolbenkopf zu berühren. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe mit der anderen Hand gerade ab. Werfen Sie die Nadelschutzkappe nach dem Entfernen in einen Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Die Spritze kann mehr Flüssigkeit enthalten, als Sie benötigen. Verwenden Sie die Skalierung auf dem Spritzenzylinder, um die Ihnen vom Arzt verschriebene Dosis einzustellen. Drücken Sie die nicht benötigte Flüssigkeit aus der Spritze hinaus, indem Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vorschieben, die der verschriebenen Dosis entspricht.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Accofil-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

**Abbildung 2**

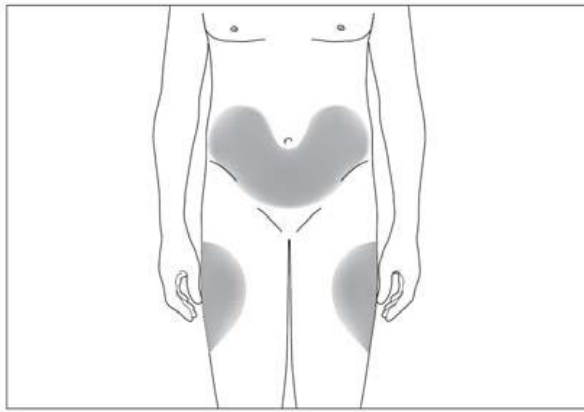


## Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

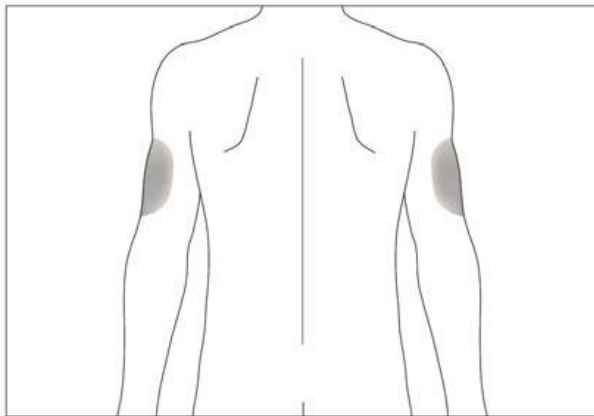
- die Oberseite der Oberschenkel; und
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3**



Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4**



Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

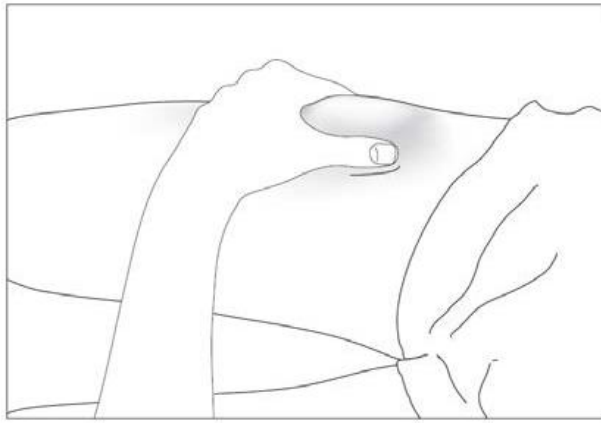
### **Schritt 3: Einführen der Nadel**

- Drücken Sie mit einer Hand leicht in die Haut an der Injektionsstelle zusammen;
- Mit der anderen Hand die Nadel in die Injektionsstelle einführen, ohne den Kolbenkopf zu berühren (mit 45-90 Grad Winkel) (siehe Bild 6 und 7).

### **Wie gebe ich mir die Injektion?**

Desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).

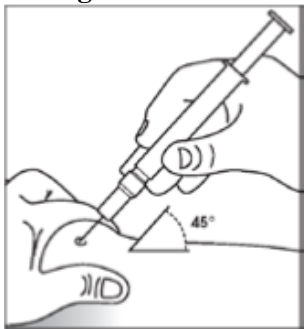
**Abbildung 5**



#### Fertigspritze ohne Nadelschutz

- Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat (siehe Abb. 6).
- Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
- Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig nach unten, bis die gesamte Dosis abgegeben ist und sich der Kolben nicht weiter nach unten drücken lässt. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!
- Verabreichen Sie sich nicht mehr als die vom Arzt verschriebene Dosis.
- Nachdem Sie sich die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel heraus, während Sie weiterhin gleichzeitig Druck auf den Kolben ausüben. Lassen Sie anschließend die Haut los.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in den durchstichsicheren Behälter. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

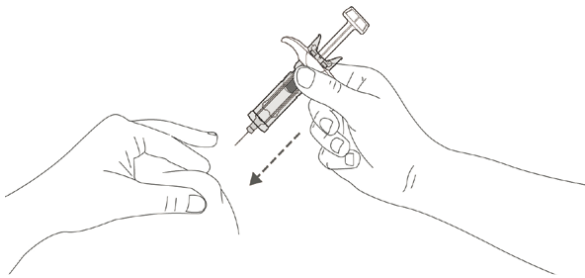
**Abbildung 6**



#### Fertigspritze mit Nadelschutz

1. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
2. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
3. Injizieren Sie nur die vom Arzt verschriebene Dosis gemäß unten stehenden Anweisungen.

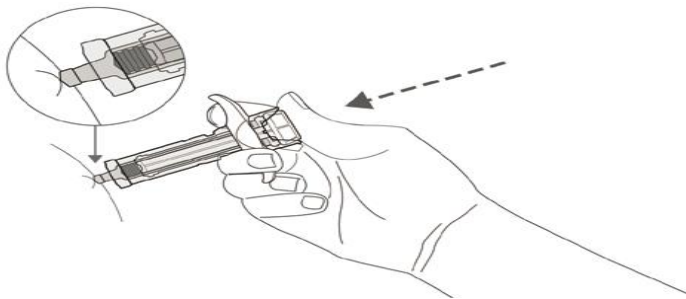
**Abbildung 7**



#### Schritt 4: Injektion

Legen Sie den Daumen auf den Kolbenkopf. Drücken Sie den Kolben herunter und **drücken Sie** am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist (siehe Abbildung 8). Halten Sie die Haut sicher fest, bis die Injektion abgeschlossen ist

#### Abbildung 8

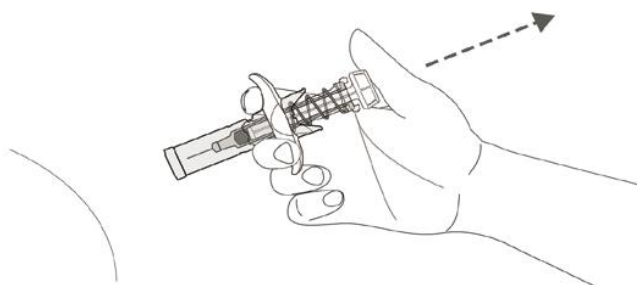


#### Schritt 5: Nadelschutz

Das Sicherheitssystem wird aktiviert, sobald der Kolben vollständig eingedrückt ist:

- Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie den Daumen langsam vom Kolbenende ab;
- Der Kolben wird sich mit Ihrem Daumen nach oben bewegen und die Feder zieht die Nadel von der Stelle in den Nadelstichschutz zurück (siehe Abbildung 9).

#### Abbildung 9



#### Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

#### Entsorgung gebrauchter Spritzen

Der Nadelschutz verhindert Nadelstichverletzungen nach der Anwendung, daher sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung erforderlich. Entsorgen Sie die Spritze gemäß Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis. Wenn Sie denken, dass Sie eine größere

Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Accofil vergessen haben**

Wenn Sie eine Injektion versäumt haben oder sich zu wenig injiziert haben, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung sofort,**

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn bei Ihnen eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) auftritt. Bei Patienten, die Filgrastim erhalten haben, wurden Nierenschädigungen festgestellt. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Aufschwellung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen in der Schulterregion verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).
- Wenn Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken: Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
  - Fieber, Schüttelfrost, oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit, oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feuchtkalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Accofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standardschmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein.

Bei gesunden Stammzellenspendern kann außerdem ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Fieber (Pyrexie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörung (Insomnia)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Harnlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut



- Veränderung der Blutwerte
- Transfusionsreaktionen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung nach Knochenmarktransplantation (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Unzureichende Lungenfunktion die Atemnot verursacht (respiratorische Insuffizienz)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonale Ödeme)
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung)
- Abnorme Röntgenaufnahmen der Lunge (Lungeninfiltration)
- Blut aus den Atemwegen (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

**Seltene Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.
- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken (Sichelzellenanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhaft Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Accofil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Die Spritze kann aus dem Kühlschrank genommen und über einen einmaligen Zeitraum, der mit dem angegebenen Verfalldatum endet, maximal 15 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Accofil enthält**

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml Lösung, entsprechend 0,6 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Accofil aussieht und Inhalt der Packung**

Accofil ist eine klare, farblose Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Accofil ist in Packungen mit 1, 3, 5, 7 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

-----  
**Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Accofil enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Accofil-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine bis zu 48-stündige versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen im Gefrierbereich hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Accofil. Nach mehr als 48-stündiger Exposition oder mehr als einmaligem Einfrieren darf Accofil NICHT mehr verwendet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Accofil sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Endkonzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration < 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 30 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 30 Stunden bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutz

Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen schiebt sich der Nadelschutz nach der Injektion über die Nadel. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Gebrauch der Spritze. **Drücken Sie** die Kolbenstange am Ende der Injektion **fest**, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie langsam Ihren Daumen vom Kolbenstangenkopf ab. Die Kolbenstange bewegt sich mit dem Daumen nach oben, und die Feder zieht die Nadel aus der Injektionsstelle in die Nadelsicherung zurück.

#### Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutz

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren geben.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER**

### **Accofil 48 Mio.E./0,5 ml (0,96 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze** Filgrastim

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?
3. Wie ist Accofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Accofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Accofil?**

Accofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Accofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Accofil regt das Knochenmark zur schnellen Bildung weißer Blutkörperchen an.

Accofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu reduzieren.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?**

### **Accofil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Accofil anwenden:

Informieren Sie vor Behandlungsbeginn Ihren Arzt, **wenn Sie:**

- an einer Sichelzellanämie leiden, da Accofil Sichelzellkrisen verursachen kann.
- an Osteoporose leiden (Knochenerkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn während der Behandlung mit Accofil folgende Symptome auftreten:

- Schmerzen im linken Oberbauch, auf der linken Seite des Brustkorbs oder an der linken Schulter Spitze (dies könnte Folge einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) oder einer Milzruptur sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken (diese können Symptome einer reduzierten Anzahl an Thrombozyten sein (Thrombozytopenie), was die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes beeinträchtigen kann).
- plötzliche Zeichen einer Allergie, wie Ausschlag, Juckreiz oder Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, an der Zunge oder an anderen Körperteilen, Kurzatmigkeit, Keuchatem oder Atemnot, da diese Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein könnten.
- Sie ein Anschwellen Ihres Gesichtes oder Ihrer Knöchel, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als üblich (Glomerulonephritis).
- Symptome einer Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) haben; dies wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern in seltenen Fällen berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Verlust des Ansprechens auf Filgrastim**

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens der Behandlung mit Filgrastim wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation. Wenn Sie unter einer schweren chronischen Neutropenie leiden, sind Sie möglicherweise gefährdet, Blutkrebs (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)) zu entwickeln. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken sprechen, Blutkrebs zu entwickeln und welche Tests durchgeführt werden sollten. Wenn bei Ihnen Blutkrebs auftritt oder dafür eine Wahrscheinlichkeit besteht, dürfen Sie Accofil nicht anwenden, außer Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutkörperchen stimulieren**

Accofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer genau das Arzneimittel dokumentieren, welches Sie anwenden.

### **Anwendung von Accofil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich

andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Accofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht. Die Anwendung von Accofil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen,
- glauben, dass Sie schwanger sind, oder
- eine Schwangerschaft planen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Accofil schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Accofil anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinflussen. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Anwendung von Accofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

### **Accofil enthält Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Accofil enthält Sorbitol.**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie eine Allergie gegen Kautschuk (Latex) haben. Die Nadelschutzkappe auf der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat) und kann schwere allergische Reaktionen verursachen.

## **3. Wie ist Accofil anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Wie ist Accofil anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?**

Accofil wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut

angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Accofil Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:  
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Accofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Beginnen Sie die Behandlung zu Hause jedoch nicht, bevor Sie nicht sorgfältig durch Ihre Pflegefachkraft in der häuslichen Injektion unterwiesen wurden.

### **Wie lange muss ich Accofil anwenden?**

Sie müssen Accofil so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Accofil anwenden sollen.

### **Anwendung bei Kindern**

Accofil wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

### **Informationen zur Selbstinjektion**

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Accofil geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

### **Wie injiziere ich mir Accofil selbst?**

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Zeit geben.

### **Material, das Sie benötigen**

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Accofil;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares.

### **Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Accofil gebe?**

Lassen Sie den Nadelschutz so lange auf der Spritze, bis Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.

- a. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Accofil aus dem Kühlschrank.
- b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist oder wenn die Spritze länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder anderweitig verfallen ist.
- c. Kontrollieren Sie das Aussehen von Accofil. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.
- d. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Accofil nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel *nicht* in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
- e. ***Waschen Sie sich gründlich die Hände.***
- f. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Accofil und Alkoholtupfer).



## Wie bereite ich meine Accofil-Injektion vor?

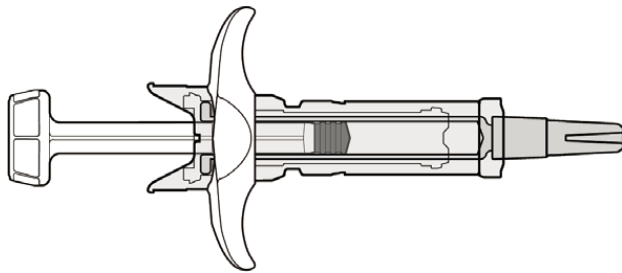
Bevor Sie Accofil injizieren, müssen Sie Folgendes tun:

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### Schritt 1: Prüfen Sie die Integrität des Systems

Vergewissern Sie sich, dass das System intakt/ nicht beschädigt ist. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Sie Beschädigungen (Bruch der Spritze oder des Nadelschutzes) oder verlorene Komponenten sehen und wenn der Nadelschutz vor der Verwendung auf Sicherheitsposition steht, wie in Abbildung 9 gezeigt, da dies darauf hinweist, dass das System bereits in Betrieb ist. Generell sollte das Produkt nicht verwendet werden, wenn es nicht mit der Abbildung 1 übereinstimmt. Wenn dies der Fall ist, entsorgen Sie das Produkt in einem Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).

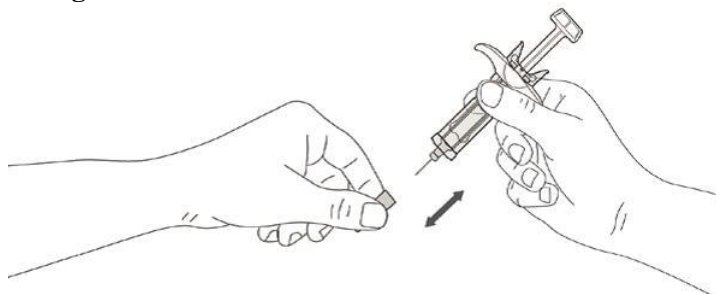
**Abbildung 1**



### Schritt 2: Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel

1. Entfernen Sie die Schutzkappe wie in Abbildung 2 gezeigt. Halten Sie den Körper der Nadelschutzkappe mit einer Hand so, dass das Nadelende von Ihnen weg zeigt, ohne den Kolbenkopf zu berühren. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe mit der anderen Hand gerade ab. Werfen Sie die Nadelschutzkappe nach dem Entfernen in einen Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Die Spritze kann mehr Flüssigkeit enthalten, als Sie benötigen. Verwenden Sie die Skalierung auf dem Spritzenzylinder, um die Ihnen vom Arzt verschriebene Dosis einzustellen. Drücken Sie die nicht benötigte Flüssigkeit aus der Spritze hinaus, indem Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vorschieben, die der verschriebenen Dosis entspricht.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Accofil-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

**Abbildung 2**

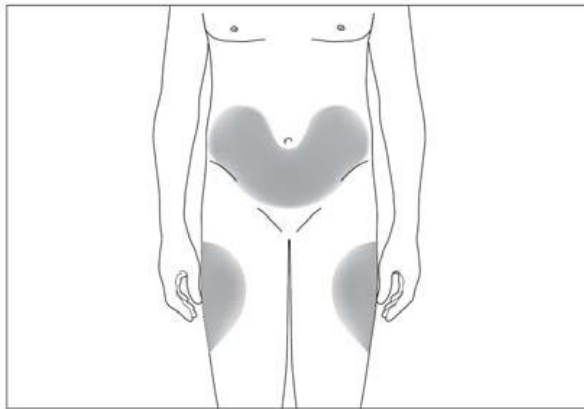


## Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

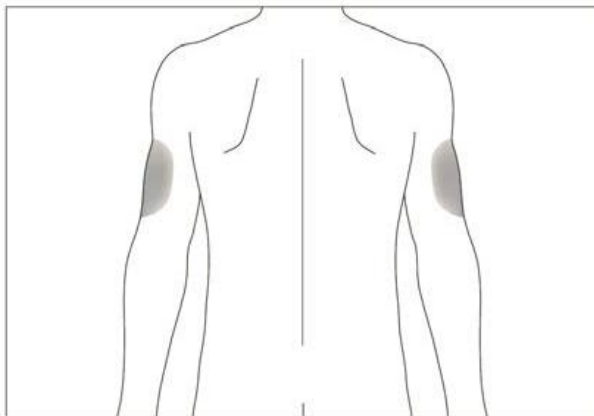
- die Oberseite des Oberschenkel; und
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3**



Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4**



Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

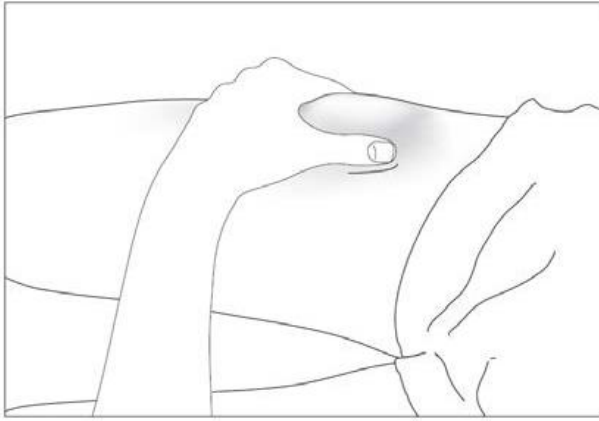
### **Schritt 3: Einführen der Nadel**

- Drücken Sie mit einer Hand leicht in die Haut an der Injektionsstelle zusammen;
- Mit der anderen Hand die Nadel in die Injektionsstelle einführen, ohne den Kolbenkopf zu berühren (mit 45-90 Grad Winkel) (siehe Bild 6 und 7).

### **Wie gebe ich mir die Injektion?**

Desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).

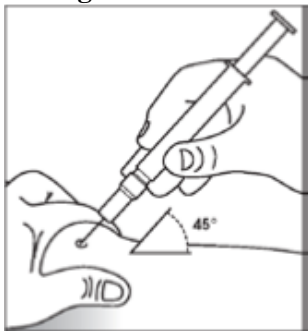
**Abbildung 5**



#### Fertigspritze ohne Nadelschutz

- a. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat (siehe Abb. 6).
- b. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
- c. Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig nach unten, bis die gesamte Dosis abgegeben ist und sich der Kolben nicht weiter nach unten drücken lässt. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!
- d. Verabreichen Sie sich nicht mehr als die vom Arzt verschriebene Dosis.
- e. Nachdem Sie sich die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel heraus, während Sie weiterhin gleichzeitig Druck auf den Kolben ausüben. Lassen Sie anschließend die Haut los.
- f. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in den durchstichsicheren Behälter. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

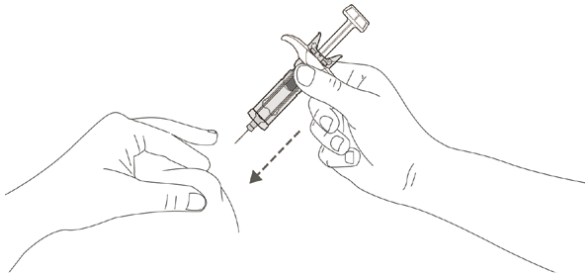
#### **Abbildung 6**



#### Fertigspritze mit Nadelschutz

1. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
2. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
3. Injizieren Sie nur die vom Arzt verschriebene Dosis gemäß unten stehenden Anweisungen.

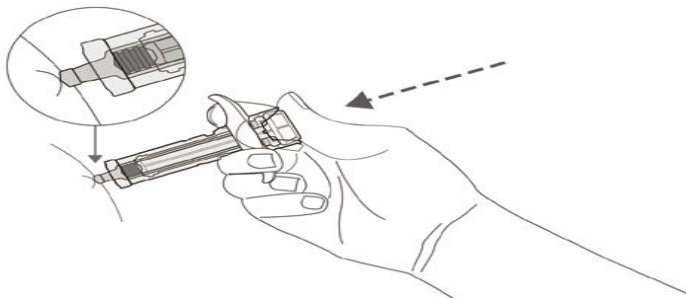
#### **Abbildung 7**



#### Schritt 4: Injektion

Legen Sie den Daumen auf den Kolbenkopf. Drücken Sie den Kolben herunter und **drücken Sie** am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist (siehe Abbildung 8). Halten Sie die Haut sicher fest, bis die Injektion abgeschlossen ist

#### Abbildung 8

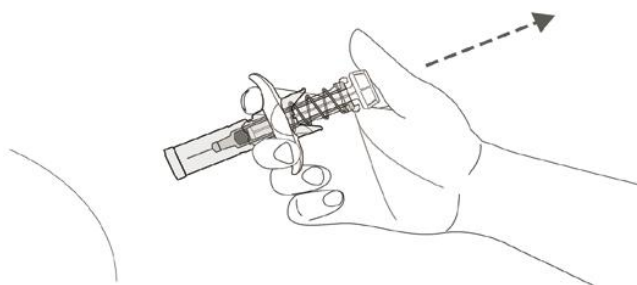


#### Schritt 5: Nadelschutz

Das Sicherheitssystem wird aktiviert, sobald der Kolben vollständig eingedrückt ist:

- Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie den Daumen langsam vom Kolbenende ab;
- Der Kolben wird sich mit Ihrem Daumen nach oben bewegen und die Feder zieht die Nadel von der Stelle in den Nadelstichschutz zurück (siehe Abbildung 9).

#### Abbildung 9



#### Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

#### Entsorgung gebrauchter Spritzen

Der Nadelschutz verhindert Nadelstichverletzungen nach der Anwendung, daher sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung erforderlich. Entsorgen Sie die Spritze gemäß Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis. Wenn Sie denken, dass Sie eine größere

Menge von Accofil injiziert haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Accofil vergessen haben**

Wenn Sie eine Injektion versäumt haben oder sich zu wenig injiziert haben, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung sofort,**

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn bei Ihnen eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) auftritt. Bei Patienten, die Filgrastim erhalten haben, wurden Nierenschädigungen festgestellt. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Aufschwellung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen in der Schulterregion verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).
- Wenn Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken: Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
  - Fieber, Schüttelfrost, oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit, oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feuchtkalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Accofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standardschmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein. Bei gesunden Stammzellenspendern kann außerdem ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Fieber (Pyrexie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörung (Insomnia)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Harnlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderung der Blutwerte

- Transfusionsreaktionen

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung nach Knochenmarktransplantation (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Unzureichende Lungenfunktion die Atemnot verursacht (respiratorische Insuffizienz)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonale Ödeme)
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung)
- Abnorme Röntgenaufnahmen der Lunge (Lungeninfiltration)
- Blut aus den Atemwegen (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.
- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken (Sichelzellenanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Accofil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Die Spritze kann aus dem Kühlschrank genommen und über einen einmaligen Zeitraum, der mit dem angegebenen Verfalldatum endet, maximal 15 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Accofil enthält**

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml Lösung, entsprechend 0,96 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Accofil aussieht und Inhalt der Packung**

Accofil ist eine klare, farblose Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Accofil ist in Packungen mit 1, 3, 5, 7 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

-----  
**Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Accofil enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Accofil-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine bis zu 48-stündige versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen im Gefrierbereich hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Accofil. Nach mehr als 48-stündiger Exposition oder mehr als einmaligem Einfrieren darf Accofil NICHT mehr verwendet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Accofil sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Endkonzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration < 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 25°C ± 2°C über einen Zeitraum von 30 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 30 Stunden bei 25°C ± 2°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutz

Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen schiebt sich der Nadelschutz nach der Injektion über die Nadel. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Gebrauch der Spritze. **Drücken Sie die**

Kolbenstange am Ende der Injektion **fest**, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie langsam Ihren Daumen vom Kolbenstangenkopf ab. Die Kolbenstange bewegt sich mit dem Daumen nach oben, und die Feder zieht die Nadel aus der Injektionsstelle in die Nadelsicherung zurück.

#### Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutz

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren geben.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER**

### **Accofil 12 Mio.E./0,2 ml (0,6 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze** Filgrastim

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?
3. Wie ist Accofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Accofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Accofil?**

Accofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Accofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Accofil regt das Knochenmark zur schnellen Bildung weißer Blutkörperchen an.

Accofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu reduzieren.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?**

### **Accofil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Accofil anwenden:

Informieren Sie vor Behandlungsbeginn Ihren Arzt, **wenn Sie:**

- an einer Sichelzellanämie leiden, da Accofil Sichelzellkrisen verursachen kann.
- an Osteoporose leiden (Knochenerkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn während der Behandlung mit Accofil folgende Symptome auftreten:

- Schmerzen im linken Oberbauch, auf der linken Seite des Brustkorbs oder an der linken Schulter Spitze (dies könnte Folge einer vergrößerten Milz (Splénomégalie) oder einer Milzruptur sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken (diese können Symptome einer reduzierten Anzahl an Thrombozyten sein (Thrombozytopenie), was die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes beeinträchtigen kann).
- plötzliche Zeichen einer Allergie, wie Ausschlag, Juckreiz oder Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, an der Zunge oder an anderen Körperteilen, Kurzatmigkeit, Keuchatem oder Atemnot, da diese Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein könnten.
- Sie ein Anschwellen Ihres Gesichtes oder Ihrer Knöchel, Blut in Ihrem Urin oder braun gefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als üblich (Glomerulonephritis).
- Symptome einer Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) haben; dies wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern in seltenen Fällen berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Verlust des Ansprechens auf Filgrastim**

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens der Behandlung mit Filgrastim wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation. Wenn Sie unter einer schweren chronischen Neutropenie leiden, sind Sie möglicherweise gefährdet, Blutkrebs (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)) zu entwickeln. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken sprechen, Blutkrebs zu entwickeln und welche Tests durchgeführt werden sollten. Wenn bei Ihnen Blutkrebs auftritt oder dafür eine Wahrscheinlichkeit besteht, dürfen Sie Accofil nicht anwenden, außer Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutkörperchen stimulieren**

Accofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer genau das Arzneimittel dokumentieren, welches Sie anwenden.

### **Anwendung von Accofil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Accofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht. Die Anwendung von Accofil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen,
- glauben, dass Sie schwanger sind, oder
- eine Schwangerschaft planen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Accofil schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Accofil anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinflussen. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Anwendung von Accofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

### **Accofil enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Accofil enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie eine Allergie gegen Kautschuk (Latex) haben. Die Nadelschutzkappe auf der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat) und kann schwere allergische Reaktionen verursachen.

## **3. Wie ist Accofil anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Wie ist Accofil anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?**

Accofil wird üblicherweise einmal täglich als Injektion in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Accofil Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:  
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Accofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Versuchen Sie jedoch nicht, sich selbst zu spritzen, wenn Sie noch nicht von Ihrem medizinischen Fachpersonal entsprechend geschult worden sind.

### **Wie lange muss ich Accofil anwenden?**

Sie müssen Accofil so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Accofil anwenden sollen.

### **Anwendung bei Kindern**

Accofil wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

### **Informationen zur Selbstinjektion**

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Accofil geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

### **Wie injiziere ich mir Accofil selbst?**

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Zeit geben.

### **Material, das Sie benötigen**

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Accofil;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares.

### **Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Accofil gebe?**

Lassen Sie den Nadelschutz so lange auf der Spritze, bis Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.

- a. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Accofil aus dem Kühlschrank.
- b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist oder wenn die Spritze länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder anderweitig verfallen ist.
- c. Kontrollieren Sie das Aussehen von Accofil. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.
- d. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Accofil nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel *nicht* in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
- e. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
- f. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Accofil und Alkoholtupfer).

## Wie bereite ich meine Accofil-Injektion vor?

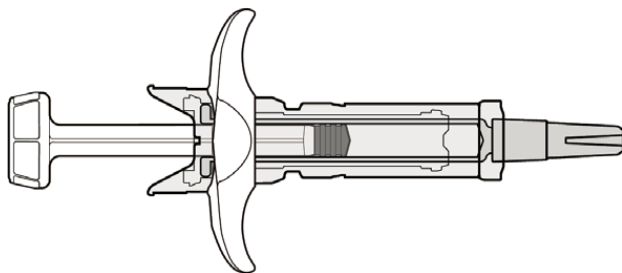
Bevor Sie Accofil injizieren, müssen Sie Folgendes tun:

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### Schritt 1: Prüfen Sie die Integrität des Systems

Vergewissern Sie sich, dass das System intakt/ nicht beschädigt ist. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Sie Beschädigungen (Bruch der Spritze oder des Nadelschutzes) oder verlorene Komponenten sehen und wenn der Nadelschutz vor der Verwendung auf Sicherheitsposition steht, wie in Abbildung 9 gezeigt, da dies darauf hinweist, dass das System bereits in Betrieb ist. Generell sollte das Produkt nicht verwendet werden, wenn es nicht mit der Abbildung 1 übereinstimmt. Wenn dies der Fall ist, entsorgen Sie das Produkt in einem Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).

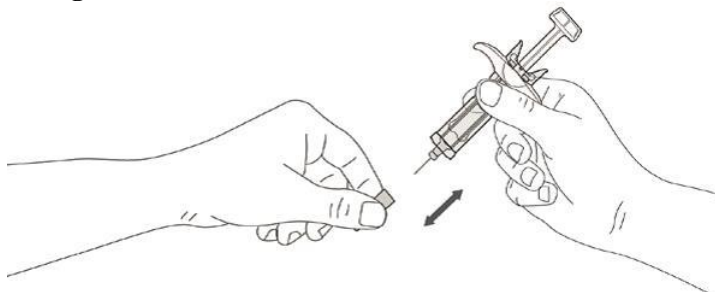
**Abbildung 1**



### Schritt 2: Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel

1. Entfernen Sie die Schutzkappe wie in Abbildung 2 gezeigt. Halten Sie den Körper der Nadelschutzkappe mit einer Hand so, dass das Nadelende von Ihnen weg zeigt, ohne den Kolbenkopf zu berühren. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe mit der anderen Hand gerade ab. Werfen Sie die Nadelschutzkappe nach dem Entfernen in einen Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Die Spritze kann mehr Flüssigkeit enthalten, als Sie benötigen. Verwenden Sie die Skalierung auf dem Spritzenzylinder, um die Ihnen vom Arzt verschriebene Dosis einzustellen. Drücken Sie die nicht benötigte Flüssigkeit aus der Spritze hinaus, indem Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vorschieben, die der verschriebenen Dosis entspricht.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Accofil-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

**Abbildung 2**

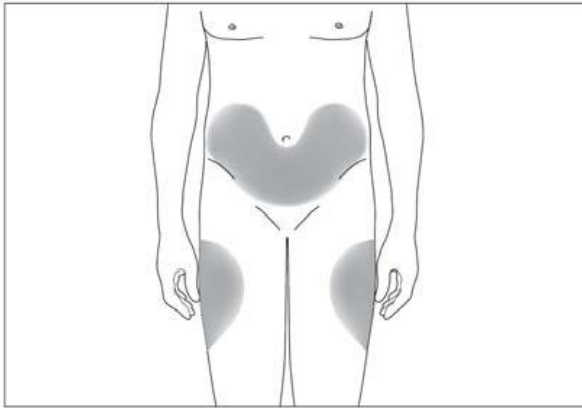


### Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

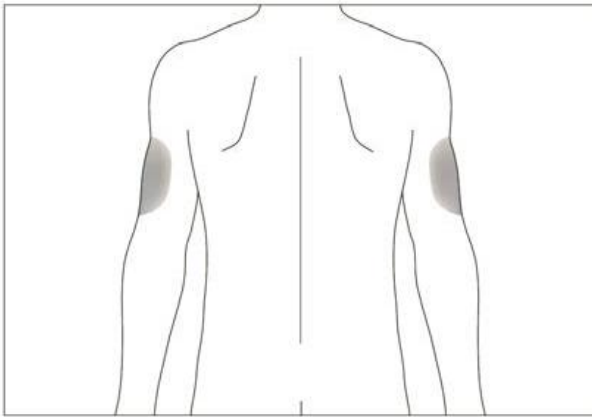
- die Oberseite der Oberschenkel; und
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3**



Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4**



Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

### **Schritt 3: Einführen der Nadel**

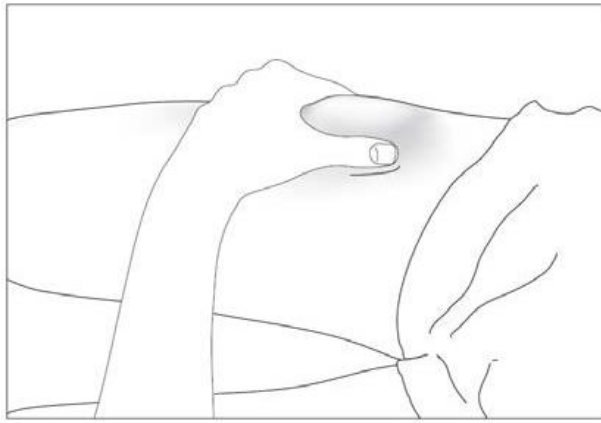
- Drücken Sie mit einer Hand leicht in die Haut an der Injektionsstelle zusammen;
- Mit der anderen Hand die Nadel in die Injektionsstelle einführen, ohne den Kolbenkopf zu berühren (mit 45-90 Grad Winkel) (siehe Bild 6 und 7).

### **Wie gebe ich mir die Injektion?**

Desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5**

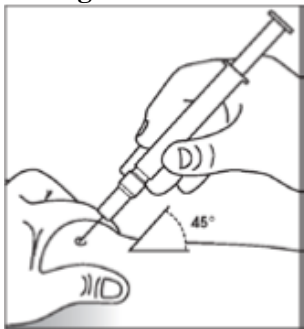




#### Fertigspritze ohne Nadelschutz

- a. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat (siehe Abb. 6).
- b. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
- c. Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig nach unten, bis die gesamte Dosis abgegeben ist und sich der Kolben nicht weiter nach unten drücken lässt. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!
- d. Verabreichen Sie sich nicht mehr als die vom Arzt verschriebene Dosis.
- e. Nachdem Sie sich die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel heraus, während Sie weiterhin gleichzeitig Druck auf den Kolben ausüben. Lassen Sie anschließend die Haut los.
- f. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in den durchstichsicheren Behälter. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

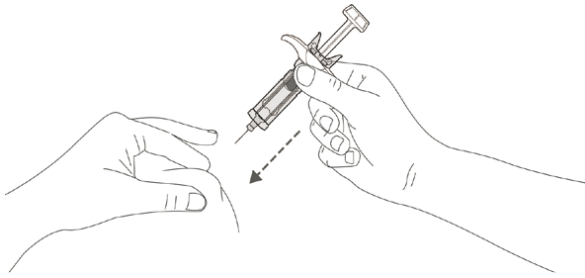
#### **Abbildung 6**



#### Fertigspritze mit Nadelschutz

1. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
2. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
3. Injizieren Sie nur die vom Arzt verschriebene Dosis gemäß unten stehenden Anweisungen.

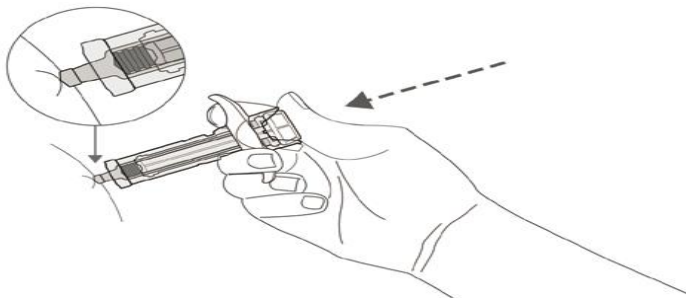
#### **Abbildung 7**



#### Schritt 4: Injektion

Legen Sie den Daumen auf den Kolbenkopf. Drücken Sie den Kolben herunter und **drücken Sie** am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist (siehe Abbildung 8). Halten Sie die Haut sicher fest, bis die Injektion abgeschlossen ist

#### Abbildung 8

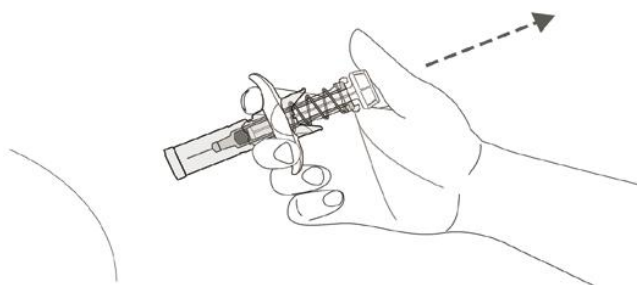


#### Schritt 5: Nadelschutz

Das Sicherheitssystem wird aktiviert, sobald der Kolben vollständig eingedrückt ist:

- Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie den Daumen langsam vom Kolbenende ab;
- Der Kolben wird sich mit Ihrem Daumen nach oben bewegen und die Feder zieht die Nadel von der Stelle in den Nadelstichschutz zurück (siehe Abbildung 9).

#### Abbildung 9



#### Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

#### Entsorgung gebrauchter Spritzen

Der Nadelschutz verhindert Nadelstichverletzungen nach der Anwendung, daher sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung erforderlich. Entsorgen Sie die Spritze gemäß Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis. Wenn Sie denken, dass Sie eine größere

Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Accofil vergessen haben**

Sie eine Injektion versäumt haben oder sich zu wenig injiziert haben, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung sofort,**

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn bei Ihnen eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) auftritt. Bei Patienten, die Filgrastim erhalten haben, wurden Nierenschädigungen festgestellt. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Aufschwellung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen in der Schulterregion verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).
- Wenn Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken: Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
  - Fieber, Schüttelfrost, oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit, oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feuchtkalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Accofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standardschmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein. Bei gesunden Stammzellenspendern kann außerdem ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Fieber (Pyrexie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörung (Insomnia)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Harnlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderung der Blutwerte

- Transfusionsreaktionen

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung nach Knochenmarktransplantation (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Unzureichende Lungenfunktion die Atemnot verursacht (respiratorische Insuffizienz)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonale Ödeme)
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung)
- Abnorme Röntgenaufnahmen der Lunge (Lungeninfiltration)
- Blut aus den Atemwegen (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.
- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken (Sichelzellenanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Accofil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Die Spritze kann aus dem Kühlschrank genommen und über einen einmaligen Zeitraum, der mit dem angegebenen Verfalldatum endet, maximal 15 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Accofil enthält**

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 12 Mio.E. (120 Mikrogramm) Filgrastim in 0,2 ml Lösung, entsprechend 0,6 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Accofil aussieht und Inhalt der Packung**

Accofil ist eine klare, farblose Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,2 ml Lösung.

Accofil ist in Packungen mit 1, 3, 5, 7 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

-----

**Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Accofil enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Accofil-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine bis zu 48-stündige versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen im Gefrierbereich hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Accofil. Nach mehr als 48-stündiger Exposition oder mehr als einmaligem Einfrieren darf Accofil NICHT mehr verwendet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Accofil sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Endkonzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration < 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 30 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 30 Stunden bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutz

Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen schiebt sich der Nadelschutz nach der Injektion über die Nadel. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Gebrauch der Spritze. **Drücken Sie die**

Kolbenstange am Ende der Injektion **fest**, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie langsam Ihren Daumen vom Kolbenstangenkopf ab. Die Kolbenstange bewegt sich mit dem Daumen nach oben, und die Feder zieht die Nadel aus der Injektionsstelle in die Nadelsicherung zurück.

#### Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutz

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren geben.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER**

### **Accofil 70 Mio.E./0,73 ml (0,96 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze** Filgrastim

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?
3. Wie ist Accofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Accofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Accofil und wofür wird es angewendet?**

Accofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Accofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Accofil regt das Knochenmark zur schnellen Bildung weißer Blutkörperchen an.

Accofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu

reduzieren.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Accofil beachten?**

### **Accofil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Accofil anwenden:

Informieren Sie vor Behandlungsbeginn Ihren Arzt, **wenn Sie:**

- an einer Sichelzellanämie leiden, da Accofil Sichelzellkrisen verursachen kann.
- an Osteoporose leiden (Knochenerkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn während der Behandlung mit Accofil folgende Symptome auftreten:

- Schmerzen im linken Oberbauch, auf der linken Seite des Brustkorbs oder an der linken Schulter Spitze (dies könnte Folge einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) oder einer Milzruptur sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken (diese können Symptome einer reduzierten Anzahl an Thrombozyten sein (Thrombozytopenie), was die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes beeinträchtigen kann).
- plötzliche Zeichen einer Allergie, wie Ausschlag, Juckreiz oder Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, an der Zunge oder an anderen Körperteilen, Kurzatmigkeit, Keuchatem oder Atemnot, da diese Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein könnten.
- Sie ein Anschwellen Ihres Gesichtes oder Ihrer Knöchel, Blut in Ihrem Urin oder braun gefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als üblich (Glomerulonephritis).
- Symptome einer Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) haben; dies wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern in seltenen Fällen berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Verlust des Ansprechens auf Filgrastim**

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens der Behandlung mit Filgrastim wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation. Wenn Sie unter einer schweren chronischen Neutropenie leiden, sind Sie möglicherweise gefährdet, Blutkrebs (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)) zu entwickeln. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken sprechen, Blutkrebs zu entwickeln und welche Tests durchgeführt werden sollten. Wenn bei Ihnen Blutkrebs auftritt oder dafür eine Wahrscheinlichkeit besteht, dürfen Sie Accofil nicht anwenden, außer Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutkörperchen stimulieren**

Accofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer genau das Arzneimittel dokumentieren, welches Sie anwenden.

## **Anwendung von Accofil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Accofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht. Die Anwendung von Accofil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen,
- glauben, dass Sie schwanger sind, oder
- eine Schwangerschaft planen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Accofil schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Accofil anwenden.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Accofil kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinflussen. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Anwendung von Accofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

## **Accofil enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Accofil enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie eine Allergie gegen Kautschuk (Latex) haben. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), und das kann schwere allergische Reaktionen verursachen.

## **3. Wie ist Accofil anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

## **Wie ist Accofil anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?**

Accofil wird üblicherweise einmal täglich als Injektion in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Accofil Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:  
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Accofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Versuchen Sie jedoch nicht, sich selbst zu spritzen, wenn Sie noch nicht von Ihrem medizinischen Fachpersonal entsprechend geschult worden sind.

### **Wie lange muss ich Accofil anwenden?**

Sie müssen Accofil so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Accofil anwenden sollen.

### **Anwendung bei Kindern**

Accofil wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

### **Informationen zur Selbstinjektion**

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Accofil geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

### **Wie injiziere ich mir Accofil selbst?**

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Zeit geben.

### **Material, das Sie benötigen**

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Accofil;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares.

### **Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Accofil gebe?**

Lassen Sie den Nadelschutz so lange auf der Spritze, bis Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.

- a. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Accofil aus dem Kühlschrank.
- b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist oder wenn die Spritze länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder anderweitig verfallen ist.
- c. Kontrollieren Sie das Aussehen von Accofil. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.
- d. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Accofil nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel *nicht* in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
- e. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
- f. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Accofil und Alkoholtupfer).

## Wie bereite ich meine Accofil-Injektion vor?

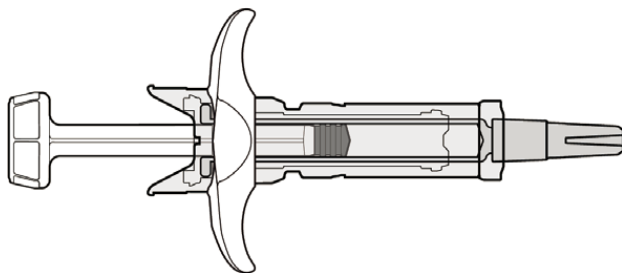
Bevor Sie Accofil injizieren, müssen Sie Folgendes tun:

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

### Schritt 1: Prüfen Sie die Integrität des Systems

Vergewissern Sie sich, dass das System intakt/ nicht beschädigt ist. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Sie Beschädigungen (Bruch der Spritze oder des Nadelschutzes) oder verlorene Komponenten sehen und wenn der Nadelschutz vor der Verwendung auf Sicherheitsposition steht, wie in Abbildung 9 gezeigt, da dies darauf hinweist, dass das System bereits in Betrieb ist. Generell sollte das Produkt nicht verwendet werden, wenn es nicht mit der Abbildung 1 übereinstimmt. Wenn dies der Fall ist, entsorgen Sie das Produkt in einem Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).

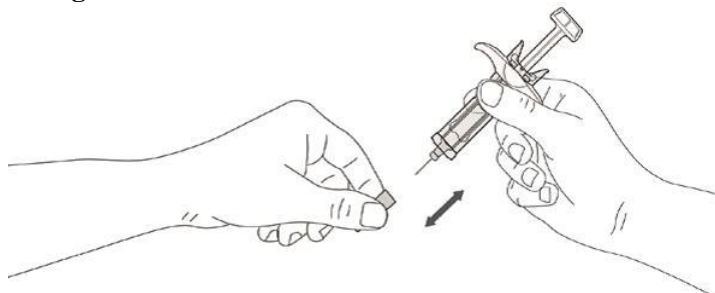
**Abbildung 1**



### Schritt 2: Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel

1. Entfernen Sie die Schutzkappe wie in Abbildung 2 gezeigt. Halten Sie den Körper der Nadelschutzkappe mit einer Hand so, dass das Nadelende von Ihnen weg zeigt, ohne den Kolbenkopf zu berühren. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe mit der anderen Hand gerade ab. Werfen Sie die Nadelschutzkappe nach dem Entfernen in einen Behälter für biologische Gefahrenstoffe (scharfe Gegenstände).
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Die Spritze kann mehr Flüssigkeit enthalten, als Sie benötigen. Verwenden Sie die Skalierung auf dem Spritzenzylinder, um die Ihnen vom Arzt verschriebene Dosis einzustellen. Drücken Sie die nicht benötigte Flüssigkeit aus der Spritze hinaus, indem Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vorschieben, die der verschriebenen Dosis entspricht.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Accofil-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

**Abbildung 2**



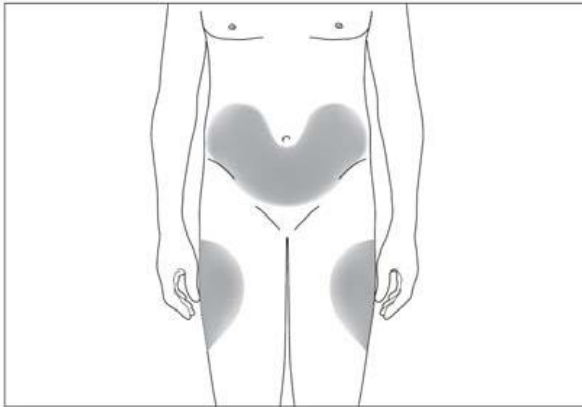
## Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

- die Oberseite der Oberschenkel; und

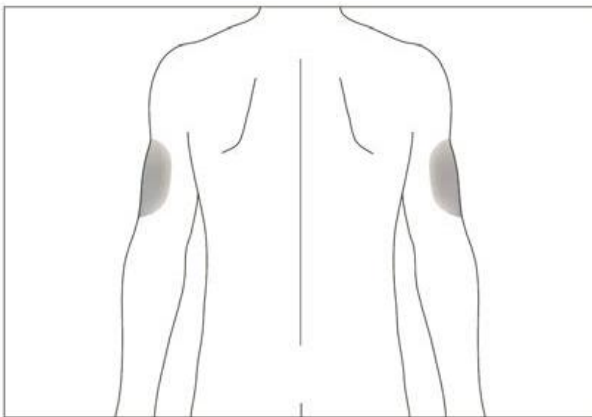
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3**



Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4**



Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

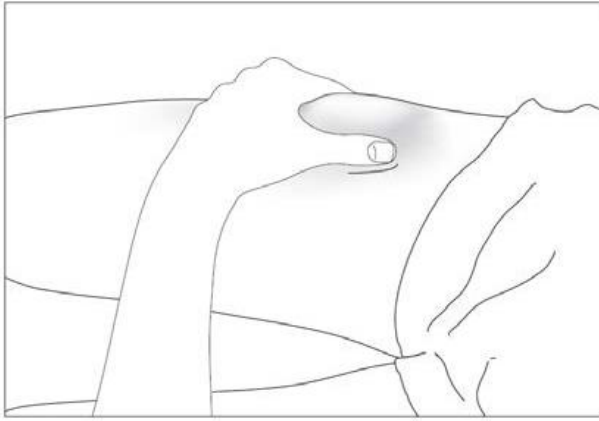
### **Schritt 3: Einführen der Nadel**

- Drücken Sie mit einer Hand leicht in die Haut an der Injektionsstelle zusammen;
- Mit der anderen Hand die Nadel in die Injektionsstelle einführen, ohne den Kolbenkopf zu berühren (mit 45-90 Grad Winkel) (siehe Bild 6 und 7).

### **Wie gebe ich mir die Injektion?**

Desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).

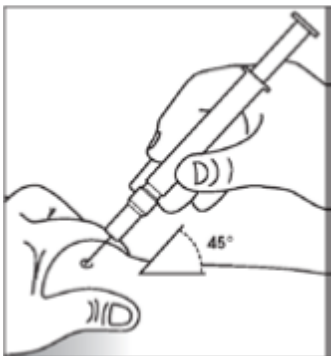
**Abbildung 5**



#### Fertigspritze ohne Nadelschutz

- a. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat (siehe Abb. 6).
- b. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
- c. Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig nach unten, bis die gesamte Dosis abgegeben ist und sich der Kolben nicht weiter nach unten drücken lässt. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!
- d. Verabreichen Sie sich nicht mehr als die vom Arzt verschriebene Dosis.
- e. Nachdem Sie sich die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel heraus, während Sie weiterhin gleichzeitig Druck auf den Kolben ausüben. Lassen Sie anschließend die Haut los.
- f. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in den durchstichsicheren Behälter. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

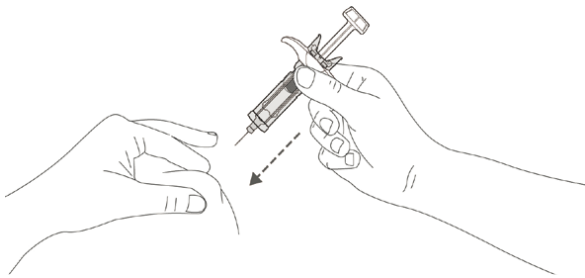
#### **Abbildung 6**



#### Fertigspritze mit Nadelschutz

1. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
2. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und führen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
3. Injizieren Sie nur die vom Arzt verschriebene Dosis gemäß unten stehenden Anweisungen.

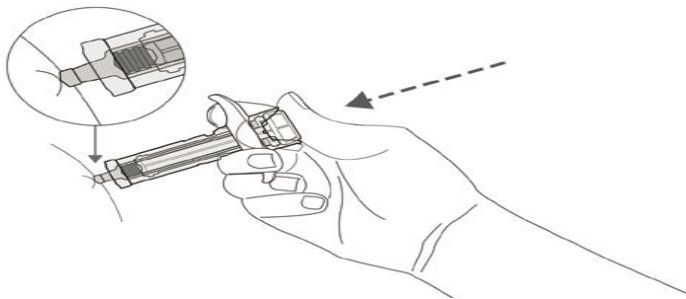
#### **Abbildung 7**



#### Schritt 4: Injektion

Legen Sie den Daumen auf den Kolbenkopf. Drücken Sie den Kolben herunter und **drücken Sie** am Ende der Injektion **fest** auf den Kolben, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist (siehe Abbildung 8). Halten Sie die Haut sicher fest, bis die Injektion abgeschlossen ist

#### Abbildung 8

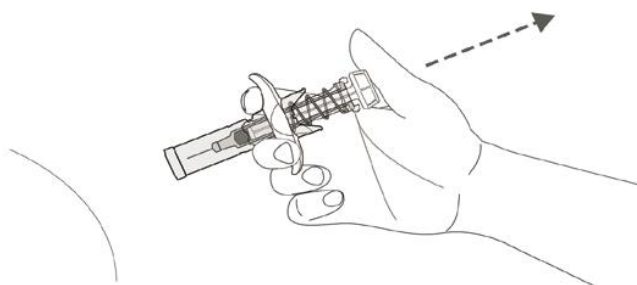


#### Schritt 5: Nadelschutz

Das Sicherheitssystem wird aktiviert, sobald der Kolben vollständig eingedrückt ist:

- Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie den Daumen langsam vom Kolbenende ab;
- Der Kolben wird sich mit Ihrem Daumen nach oben bewegen und die Feder zieht die Nadel von der Stelle in den Nadelstichschutz zurück (siehe Abbildung 9).

#### Abbildung 9



#### Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

#### Entsorgung gebrauchter Spritzen

Der Nadelschutz verhindert Nadelstichverletzungen nach der Anwendung, daher sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung erforderlich. Entsorgen Sie die Spritze gemäß Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Accofil angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis. Wenn Sie denken, dass Sie eine größere



Menge von Accofil injiziert haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Accofil vergessen haben**

Wenn Sie eine Injektion versäumt haben oder sich zu wenig injiziert haben, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung sofort,**

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn bei Ihnen eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) auftritt. Bei Patienten, die Filgratim erhalten haben, wurden Nierenschädigungen festgestellt. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Aufschwellung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen in der Schulterregion verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).
- Wenn Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken: Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
  - Fieber, Schüttelfrost, oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit, oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feuchtkalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Accofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standardschmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein. Bei gesunden Stammzellenspendern kann außerdem ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Fieber (Pyrexie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörung (Insomnia)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Harnlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderung der Blutwerte

- Transfusionsreaktionen

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung nach Knochenmarktransplantation (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Unzureichende Lungenfunktion die Atemnot verursacht (respiratorische Insuffizienz)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonale Ödeme)
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung)
- Abnorme Röntgenaufnahmen der Lunge (Lungeninfiltration)
- Blut aus den Atemwegen (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.
- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken (Sichelzellenanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Accofil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Die Spritze kann aus dem Kühlschrank genommen und über einen einmaligen Zeitraum, der mit dem angegebenen Verfalldatum endet, maximal 15 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Accofil enthält**

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 70 Mio.E. (700 Mikrogramm) Filgrastim in 0,73 ml Lösung, entsprechend 0,96 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Accofil aussieht und Inhalt der Packung**

Accofil ist eine klare, farblose Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,73 ml Lösung.

Accofil ist in Packungen mit 1, 3, 5, 7 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz und Alkoholtupfern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

-----

**Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Accofil enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Accofil-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine bis zu 48-stündige versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen im Gefrierbereich hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Accofil. Nach mehr als 48-stündiger Exposition oder mehr als einmaligem Einfrieren darf Accofil NICHT mehr verwendet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Accofil sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Filgrastim sollte in keinem Fall unter eine Endkonzentration von 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml verdünnt werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration < 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucose-Lösung ist Accofil kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen, einschließlich PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) sowie Polypropylen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 30 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 30 Stunden bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutz

Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen schiebt sich der Nadelschutz nach der Injektion über die Nadel. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Gebrauch der Spritze. **Drücken Sie die**

Kolbenstange am Ende der Injektion **fest**, um sicherzustellen, dass die Spritze vollständig entleert ist. Halten Sie die Haut fest, bis die Injektion abgeschlossen ist. Halten Sie die Spritze ruhig und heben Sie langsam Ihren Daumen vom Kolbenstangenkopf ab. Die Kolbenstange bewegt sich mit dem Daumen nach oben, und die Feder zieht die Nadel aus der Injektionsstelle in die Nadelsicherung zurück.

#### Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutz

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren geben.

**Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche fallen gelassen wurde.**

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.