

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 60 miljoen eenheden (ME) (overeenkomend met 600 microgram [μg] filgrastim.

Elke voorgevulde spuit bevat 30 ME (overeenkomend met 300 microgram) filgrastim in 0,5 ml oplossing voor injectie of infusie.

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient niet eerder dan 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van $230 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dag (4,0-8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gebruikt.

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

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

Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

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

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

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

ANC = absolute neutrofielentelling

Voor mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's) bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

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

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

Voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's) bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

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

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Congenitale neutropenie:

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

Idiopathische of cyclische neutropenie:

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

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

Bij patiënten met HIV-infectie

Ter correctie van neutropenie:

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

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

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen:

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

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

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten met SCN en kanker

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

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

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

Wijze van toediening

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Filgrastim kan worden toegediend als dagelijkse subcutane injectie, of verdund als dagelijkse intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Voor instructies over verdunning met 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voorafgaand aan infusie, zie rubriek 6.6. De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

Patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Filgrastim wordt toegediend als een intraveneuze kortdurende infusie gedurende 30 minuten of als een subcutane of intraveneuze continue infusie gedurende 24 uur, in elk geval na verdunning met 20 ml van 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Bij patiënten met mobilisatie van PBPC's

Voor PBPC-mobilisatie alleen filgrastim:

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

Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:
Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

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

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met SCN

Congenitale, idiopatische of cyclische neutropenie: filgrastim moet worden toegediend via subcutane injectie.

Bij patiënten met HIV-infectie

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen bij patiënten met een HIV-infectie, wordt filgrastim subcutaan toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

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

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

Overgevoeligheid

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

Immunogeniciteit

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML)

Groei van maligne cellen

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

Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

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

myeloïde leukemie.

Acute myeloïde leukemie

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

Andere bijzondere voorzorgen

Osteoporose

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

Pulmonale bijwerkingen

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

Capillairleksyndroom

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

Glomerulonefritis

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

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Splenomegalie en miltruptuur

Gezins van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en/of pijn in de top van de schouder rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

Leukocytose

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

Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

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

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

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

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

Andere bijzondere voorzorgen

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

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

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie

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

Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

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

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

Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

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

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

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

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen ondergaan

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

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

Trombocytopenie

Trombocytopenie is zeer vaak gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Trombocytenaantallen dienen daarom nauwlettend te worden gecontroleerd.

Vorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ gemeld, die werden toegeschreven aan de leukafereseprocedure. Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/l$ is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Toediening van filgrastim moet worden gestaakt of de dosering verlaagd, als het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$. Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de

hematologische parameters normaliseren.

Voorbijgaande cytogenetische afwijkingen zijn waargenomen bij gezonde donoren na het gebruik van G-CSF. De significantie van deze veranderingen is niet bekend. Toch kan een risico van het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren systematisch bijhoudt gedurende ten minste 10 jaar om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

Vaak voorkomende, maar doorgaans asymptomatische gevallen van miltvergroting en soms voorkomende gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en bij patiënten na toediening van G-CSF's. Enkele gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of pijn aan de punt van de schouder melden.

Bij gezonde donoren, is dyspneu vaak gemeld en zijn andere pulmonaire bijwerkingen (hemoptoë, longbloeding, longinfiltraten, en hypoxie) soms gemeld. In geval van vermoede of bevestigde pulmonale bijwerkingen dient stoppen met de behandeling met filgrastim te worden overwogen en gepaste medische zorg te worden gegeven.

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Aantal bloedcellen

Trombocytopenie is vaak gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Intermittierende stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten die trombocytopenie ontwikkelen, d.w.z. bloedplaatjesaantallen constant $< 100.000/\text{mm}^3$.

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

Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

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

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Indien patiënten met SCN cytogenetische afwijkingen ontwikkelen, dienen de risico's en voordelen van de voortzetting van filgrastim zorgvuldig te worden afgewogen; filgrastim moet worden gestaakt als MDS of leukemie optreedt. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of

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

Andere bijzondere voorzorgen

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

Gevallen van splenomegalie zijn zeer vaak gemeld en gevallen van miltruptuur zijn vaak gemeld na toediening van filgrastim. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en/of pijn in de top van de schouder rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur.

Splenomegalie is een direct effect van behandeling met filgrastim. Een palpabele splenomegalie werd gedocumenteerd bij 31% van de patiënten die deelnamen aan studies. Volumevergroting, radiologisch gemeten, trad op in een vroeg stadium van de behandeling met filgrastim en bereikte later tijdens de behandeling vaak een plateauwaarde. Dosisverlagingen vertraagden of stopten de progressie van miltvergroting, en bij 3% van de patiënten was een splenectomie nodig. De grootte van de milt dient regelmatig te worden beoordeeld. Abdominale palpatie moet voldoende zijn om abnormale vergrotingen van het miltvolume te detecteren.

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

Gevallen van splenomegalie zijn vaak gemeld na toediening van filgrastim. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en/of pijn in de top van de schouder rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur.

Aantal bloedcellen

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

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

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

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende

beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en bij sikkelcelziekte

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door proefpersonen met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze gebruik van filgrastim overwegen voor patiënten met het sikkelcelgen of sikkelcelziekte, en filgrastim mag bij deze patiënten alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.

Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420) als hulpstof met een concentratie van 50 mg/ml. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren (G-CSF's) te verhogen, moet de merknaam van het toegediende product duidelijk in het patiëntendossier worden vastgelegd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Filgrastim wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

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

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

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, anemie ^e	Splenomegalie ^a , verlaagd hemoglobinegehalte ^e	Leukocytose ^a	Miltruptuur ^a , sikkelcelanemie met crisis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Graft-versus-host ziekte ^b , Geneesmiddelenvergevoeligheid ^a Overgevoeligheid	Anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ^e Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd	Hyperuricemie, Bloedurinezuur verhoogd	Bloedglucose verlaagd, Pseudojicht ^b (chondrocalcinose pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid, hypoesthesie, paresthesie				
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	Venoocclusieve ziekte ^d	Capillaireleksyndroom ^a , Aortitis		
Psychische aandoeningen		Slapeloosheid				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a,e} Epistaxis	Acuut ademhalingsnoodsyndroom ^a Ademhalingsinsufficiëntie ^a Longoedeem ^a Interstitiële longziekte ^a			

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
			Longinfiltraat ^a Longbloeding Hypoxie			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree ^{a,e} Braken ^{a,e} Misselijkheid ^a	Obstipatie ^e Orale pijn				
Lever- en galaandoeningen		Bloedalkalinefosfatase verhoogd Hepatomegalie	Gamma-glutamyltransferase verhoogd Asparaataminotransferase verhoogd			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia ^a	Huiduitslag ^a Erytheem	Maculopapulair uitslag	Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiële dermatose) Cutane vasculitis ^a		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid Exacerbatie van reumatoïde artritis		
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Urineafwijkingen Glomerulonefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Slijmvliesontsteking ^a Pyrexie	Pijn in de borst ^a Asthenie ^a Pijn ^a	Reactie op de plaats van injectie			

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Malaise ^e Perifeer oedeem ^e				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereactie ^e				
Chirurgische en medische verrichtingen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urinewegen				

^aZie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^bEr zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^cHieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

^dGevalen kwamen voor in de postmarketingssituatie met filgrastim bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

GvHD

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

Capillairleksyndroom

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

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken veroorzaakte filgrastim geen verhoging van de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan cytotoxische chemotherapie. In die klinische onderzoeken waren de bijwerkingen die in gelijke frequentie optraden bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim/chemotherapie en placebo/chemotherapie onder meer nausea en braken, alopecia, diarree, vermoeidheid, anorexie, mucositis, hoofdpijn, hoesten, huiduitslag, pijn in de borst, gegeneraliseerde zwakte, zere keel, obstipatie en pijn.

In de postmarketingssituatie zijn gevallen van cutane vasculitis gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet

bekend. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Sweet-syndroom

In de postmarketingsituatie zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose) gemeld. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Pulmonale bijwerkingen

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

Splenomegalie en miltruptuur

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

Overgevoeligheid

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

In de postmarketingsituatie werden geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises bij patiënten met sikkelcelziekte gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens van klinisch onderzoek wordt de frequentie geschat op soms.

Cutane vasculitis

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

Pseudojicht (chondrocalcinose pyrofosfaat)

Pseudojicht is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Leukocytose

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

Pediatrische patiënten

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

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

Andere speciale populaties

Gebruik bij ouderen

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

Pediatrische patiënten met SCN

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytokinen, ATC-code: L03AA02
Accofil is een biosimilaire geneesmiddel. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Farmacodynamische effecten

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

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

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen

naar perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies. Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

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

Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoeksperiode	N	Acute graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

^bAnalyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

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

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

Gebruik van filgrastim bij volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de ANC's in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

Eliminatie

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

Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening. Na subcutane toediening van aanbevolen doses werden gedurende 8 tot 16 uur serumconcentraties gemeten van meer dan 10 ng/ml. Het verdelingsvolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht bij ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatie verlies en gemiddeld minder levend geboren jongen per nest en lager foetaal gewicht werden waargenomen.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Accofil mag niet verdund worden met zoutoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

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

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 24 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

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

Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit met injectienaald, met of zonder naaldhoes. Verpakkingen met één, drie, vijf, zeven of tien voorgevulde spuit(en), met of zonder blister, en alcoholdoekjes. De verpakkingen zonder blister bevatten geen naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes. De voorgevulde spuiten zijn van type I-glas met een permanent bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en zijn bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de patiënt verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

Verwijderen

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

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

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18.09.2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 96 miljoen eenheden (ME) (overeenkomend met 960 microgram [μg] filgrastim.

Elke voorgevulde spuit bevat 48 ME (overeenkomend met 480 microgram) filgrastim in 0,5 ml oplossing voor injectie of infusie.

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Accofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Accofil dient niet eerder dan 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ (4,0-8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gebruikt.

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

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

Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

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

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

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

ANC = absolute neutrofielentelling

Voor mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's) bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

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

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

Voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's) bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

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

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Congenitale neutropenie

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

Idiopathische of cyclische neutropenie

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

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

Bij patiënten met HIV-infectie

Ter correctie van neutropenie

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

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

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

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

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten met SCN en kanker

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

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

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

Wijze van toediening

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Filgrastim kan worden toegediend als dagelijkse subcutane injectie, of verdund als dagelijkse intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Voor instructies over verdunning met 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voorafgaand aan infusie, zie rubriek 6.6. De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen, afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening, dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

Patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Filgrastim wordt toegediend als een intraveneuze kortdurende infusie gedurende 30 minuten of als een subcutane of intraveneuze continue infusie gedurende 24 uur, in elk geval na verdunning met 20 ml van 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

Bij patiënten met mobilisatie van PBPC's

Filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie:

Filgrastim mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur

of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:
Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij normale donors voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Filgrastim dient via subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met SCN

Congenitale, idiopatische of cyclische neutropenie: filgrastim moet worden toegediend via subcutane injectie.

Bij patiënten met HIV-infectie

Voor de correctie van neutropenie en het onderhoud van een normaal aantal neutrofielen bij patiënten met een HIV-infectie, wordt filgrastim subcutaan toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

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

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

Overgevoeligheid

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

Immunogeniciteit

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML)

Groei van maligne cellen

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

Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Daarom is filgrastim niet

geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose van blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

Acute myeloïde leukemie

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

Andere bijzondere voorzorgen

Osteoporose

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

Pulmonale bijwerkingen

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

Capillairleksyndroom

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

Glomerulonefritis

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

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Splenomegalie en miltruptuur

Gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en / of schouderpijn rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur. Het is gebleken dat verlaging van de dosis filgrastim bij patiënten met ernstige chronische neutropenie de progressie van splenomegalie vertraagt of stopt. Bij 3% van de patiënten was het noodzakelijk een splenectomie uit te voeren.

Leukocytose

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

voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening pas te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

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

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

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

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

Andere bijzondere voorzorgen

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

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

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie

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

Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen

mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

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

Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

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

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

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

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen ondergaan

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

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

Trombocytopenie

Trombocytopenie is zeer vaak gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Trombocytenaantallen dienen daarom nauwlettend te worden gecontroleerd.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ gemeld, die werden toegeschreven aan de leukaferese procedure. Indien meer dan één leukaferese vereist is, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/l$ is.

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase. Toediening van filgrastim moet worden gestaakt, of de dosering moet verlaagd, als het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

Voorbijgaande cytogenetische afwijkingen zijn waargenomen bij gezonde donoren na het gebruik van G-CSF. De significantie van deze veranderingen is niet bekend. Toch kan een risico van het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren systematisch bijhoudt gedurende ten minste 10 jaar om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

Vaak voorkomende, maar doorgaans asymptomatische gevallen van miltvergroting en soms voorkomende gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en bij patiënten na toediening van G-CSF's. Enkele gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of pijn aan de punt van de schouder melden.

Bij gezonde donoren, is dyspneu vaak gemeld en zijn andere pulmonaire bijwerkingen (hemoptoë, longbloeding, longinfiltraten, en hypoxie) soms gemeld. In geval van vermoede of bevestigde pulmonale bijwerkingen dient stoppen met de behandeling met filgrastim te worden overwogen en gepaste medische zorg te worden gegeven.

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Aantal bloedcellen

Trombocytopenie is vaak gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Intermittente stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten die trombocytopenie ontwikkelen, d.w.z. bloedplaatjesaantallen constant $< 100.000/\text{mm}^3$.

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

Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

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

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij patiënten met SCN behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Indien patiënten met SCN cytogenetische afwijkingen ontwikkelen, dienen de risico's en voordelen van de voortzetting van filgrastim zorgvuldig te worden afgewogen; filgrastim moet worden gestaakt als MDS of leukemie optreedt. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige

behandeling van SCN de patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

Andere bijzondere voorzorgen

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

Gevallen van splenomegalie zijn zeer vaak gemeld en gevallen van miltruptuur zijn vaak gemeld na toediening van filgrastim. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en / of pijn in de top van de schouder rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur.

Splenomegalie is een direct effect van behandeling met filgrastim. Een palpabele splenomegalie werd gedocumenteerd bij 31% van de patiënten die deelnamen aan studies. Volumevergroting, radiologisch gemeten, trad op in een vroeg stadium van de behandeling met filgrastim en bereikte later tijdens de behandeling vaak een plateauwaarde. Dosisverlagingen vertraagden of stopten de progressie van miltvergroting, en bij 3% van de patiënten was een splenectomie nodig. De grootte van de milt dient regelmatig te worden beoordeeld. Abdominale palpatie moet voldoende zijn om abnormale vergrotingen van het miltvolume te detecteren.

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

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

Gevallen van splenomegalie zijn vaak gemeld na toediening van filgrastim. Personen die filgrastim krijgen, die pijn links boven in de buik en / of pijn in de top van de schouder rapporteren, moeten worden gecontroleerd op een vergrote milt of miltruptuur.

Aantal bloedcellen

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

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

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

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan beenmerginfiltrerende, opportunistische infecties zoals

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

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcel gen en bij sikkelcelziekte

Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door proefpersonen met het sikkelcel gen of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze gebruik van filgrastim overwegen voor patiënten met het sikkelcel gen of sikkelcelziekte, en filgrastim mag bij deze patiënten alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.

Alle patiënten

Accofil bevat sorbitol (E420) als hulpstof met een concentratie van 50 mg/ml. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren (G-CSF's) te verhogen, moet de merknaam van het toegediende product duidelijk in het patiëntendossier worden vastgelegd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Filgrastim wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

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

Zelden: $\geq 1/10\,000$ tot $< 1/1,000$

Zeer zelden: $< 1/10\,000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, anemie ^e	Splenomegalie ^a , verlaagd hemoglobinegehalte ^e	Leukocytose ^a	Miltruypuur ^a , sikkellanemie met crisis		
Immuunsysteemaandoeningen			Graft-versus-host ziekte ^b , Geneesmiddelo-vergevoeligheid ^a Overgevoelighed	Anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ^e Bloedlactaat dehydrogenase verhoogd	Hyperuricemie, Bloedurinezuur verhoogd	Bloedglucose verlaagd, Pseudojicht ^b (chondrocalcino-se pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid, hypoesthesie, paresthesie				
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	Venoocclusieve ziekte ^d	Capillaireksyndroom ^a , Aortitis		
Psychische aandoeningen		Slapeloosheid				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a,e} Epistaxis	Acuut ademhalingsnoedsyndroom ^a Ademhalingsinsufficiëntie ^a Longoedeem ^a Interstitiële longziekte ^a			

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
			Longinfiltraat ^a Longbloeding Hypoxie			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree ^{a,e} Braken ^{a,e} Misselijkheid ^a	Obstipatie ^e Orale pijn				
Lever- en galaandoeningen		Bloedalkalinefosfatase verhoogd Hepatomegalie	Gamma-glutamyltransferase verhoogd Asparaataminotransferase verhoogd			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia ^a	Huiduitslag ^a Erytheem	Maculopapulair uitslag	Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiële dermatose) Cutane vasculitis ^a		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid Exacerbatie van reumatoïde artritis		
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Urineafwijkingen Glomerulonefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Slijmvliesontsteking ^a Pyrexie	Pijn in de borst ^a Asthenie ^a Pijn ^a	Reactie op de plaats van injectie			

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Malaise ^e Perifeer oedeem ^e				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereactie ^e				
Chirurgische en medische verrichtingen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Infectie van de urinewegen				

^aZie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^bEr zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^cHieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

^dGevalen kwamen voor in de postmarketingssituatie met filgrastim bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

GvHD

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

Capillairleksyndroom

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

In gerandomiseerde, placebo gecontroleerde klinische onderzoeken veroorzaakte filgrastim geen verhoging van de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan cytotoxische chemotherapie. In die klinische onderzoeken waren de bijwerkingen die in gelijke frequentie optraden bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim/chemotherapie en placebo/chemotherapie onder meer nausea en braken, alopecia, diarree, vermoeidheid, anorexie, mucositis, hoofdpijn, hoesten, huiduitslag, pijn in de borst, gegeneraliseerde zwakte, zere keel, obstipatie en pijn.

In de postmarketingssituatie zijn gevallen van cutane vasculitis gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet

bekend. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Sweet-syndroom

In de postmarketingsituatie zijn gevallen van het Sweet-syndroom (acute febrile neutrofiële dermatose) gemeld. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Pulmonale bijwerkingen

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

Splenomegalie en miltruptuur

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

Overgevoeligheid

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

In de postmarketingsituatie werden geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises bij patiënten met sikkelcelziekte gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens van klinisch onderzoek wordt de frequentie geschat op soms.

Cutane vasculitis

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

Pseudojicht (chondrocalcinose pyrofosfaat)

Pseudo-jicht is ook gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met filgrastim. Op basis van klinische gegevens wordt de frequentie geschat op soms.

Leukocytose

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

Pediatrische patiënten

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

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

Andere speciale populaties

Gebruik bij ouderen

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

Pediatrische patiënten met SCN

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytokinen, ATC-code: L03AA02

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies. Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel, met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF.

In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myelogene leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoeksperiode	N	Acute graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

^bAnalyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

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

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

Gebruik van filgrastim bij volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van de ANC's in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

Eliminatie

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

Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses werden gedurende 8 tot 16 uur serumconcentraties gemeten van meer dan 10 ng/ml. Het verdelingsvolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ijsazijnzuur
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Accofil mag niet verdund worden met zoutoplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

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

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C – 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C – 8°C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Accofil. Bij blootstelling langer dan 24 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Accofil NIET worden gebruikt.

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

Bewaren in de spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit met injectienaald, met of zonder naaldhoes. Verpakkingen met één, drie, vijf, zeven of tien voorgevulde spuit(en), met of zonder blister, en alcoholdoekjes. De verpakkingen zonder blister bevatten geen naaldhoes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met vooraf bevestigde naaldhoes. De voorgevulde spuiten zijn van type I-glas met een permanente bevestigde roestvrijstalen naald aan de tip en zijn bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4). Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de patiënt verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

Verwijderen

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

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

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

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

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

EU/1/14/946/018

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18.09.2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de aanvraag voor de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml bevat 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje
"5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes"
"3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes"
"10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes"

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/946/001 - 1 voorgevulde spuit
EU/1/14/946/002 - 5 voorgevulde spuiten
EU/1/14/946/006 - 3 voorgevulde spuiten
EU/1/14/946/009 - 10 voorgevulde spuiten

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml bevat 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje
"3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes"
"5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes"
"10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes"
"7 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 7 alcoholdoekjes"

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/946/005 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes
EU/1/14/946/008 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/007 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/010 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/017 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Accofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml bevat 48 ME filgrastim (0,96 mg / ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje
"5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes"
"3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes"
"10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes"

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/946/003 - 1 voorgevulde spuit
EU/1/14/946/004 - 5 voorgevulde spuiten
EU/1/14/946/012 - 3 voorgevulde spuiten
EU/1/14/946/015 - 10 voorgevulde spuiten

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking - Voorgevulde spuit met naaldhoes in blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml bevat 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 alcoholdoekje
"3 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 3 alcoholdoekjes"
"5 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 5 alcoholdoekjes"
"10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 alcoholdoekjes"
"7 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 7 alcoholdoekjes"

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/946/011 - 1 voorgevulde spuit met naaldhoes
EU/1/14/946/014 - 5 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/013 - 3 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/016 - 10 voorgevulde spuiten met naaldhoes
EU/1/14/946/018 - 7 voorgevulde spuiten met naaldhoes

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Accofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie /infusie
filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Accofil 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit filgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Accofil?

Accofil bevat de werkzame stof filgrastim. Filgrastim is een eiwit dat met behulp van recombinant-DNA-technologie wordt geproduceerd in een bacterie die *Escherichia coli* wordt genoemd. Het behoort tot een groep eiwitten die cytokines worden genoemd, en het lijkt heel sterk op een natuurlijk eiwit (granulocyt-koloniestimulerende factor [G-CSF]) dat door uw eigen lichaam wordt geproduceerd. Filgrastim stimuleert het beenmerg (het weefsel waar nieuwe bloedcellen worden aangemaakt) om meer witte bloedcellen te produceren, die helpen infecties te bestrijden.

Waarvoor wordt Accofil gebruikt?

Uw arts heeft u Accofil voorgeschreven om uw lichaam te helpen meer witte bloedcellen aan te maken. Uw arts vertelt u waarom u wordt behandeld met Accofil. Accofil is nuttig in een aantal verschillende situaties, namelijk bij:

- chemotherapie
- beenmergtransplantatie
- ernstige chronische neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen)
- neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) bij patiënten met een HIV-infectie
- mobilisatie van perifere bloedstamcellen (om stamcellen te stimuleren om in de bloedsomloop te komen zodat ze kunnen worden afgenomen en gebruikt bij beenmergtransplantatie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor de start van de behandeling met Accofil als u lijdt aan of last heeft van:

- sikkelcelanemie, omdat Accofil een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Accofil:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen symptomen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptuur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen symptomen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge symptomen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.
- zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).

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

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Verminderde reactie op filgrastim

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de redenen hiervoor onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren of heffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiters. Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u Accofil niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts. Als u een stamceldonor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren

Accofil maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleert. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U mag Accofil niet toegediend krijgen in de 24 uur voor en de 24 uur nadat u chemotherapie heeft gekregen.

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Accofil is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of filgrastim in de moedermelk terechtkomt. Daarom is het mogelijk dat uw arts beslist dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van Accofil voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

Accofil bevat sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers (fructose) niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Dit geneesmiddel bevat ook minder dan 1 mmol natrium (0,035 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De hoeveelheid Accofil die u nodig heeft, is afhankelijk van de aandoening waarvoor u met Accofil wordt behandeld en van uw lichaamsgewicht.

Dosering

Accofil en neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) door chemotherapie

De aanbevolen dosering is elke dag 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) per kilogram lichaamsgewicht. Als u bijvoorbeeld 60 kilo weegt, is uw dagelijkse dosis 30 miljoen eenheden (300 microgram). Uw behandeling met Accofil duurt meestal ongeveer 14 dagen. Bij sommige ziekten kunnen echter langere behandelingen nodig zijn, die tot ongeveer één maand duren.

Accofil en beenmergtransplantatie

De gebruikelijke aanvangsdosis is 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag, toegediend via een infuus. Als u bijvoorbeeld 60 kilogram weegt, is uw dagelijkse dosis 60 miljoen eenheden (600 microgram). Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Accofil ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na ontvangst van uw beenmergtransplantatie. Het is mogelijk dat uw arts vervolgens uw bloed onderzoekt om te kunnen zien hoe goed de behandeling werkt en hoelang die moet duren.

Accofil en ernstige chronische neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen)

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen de 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) en 1,2 miljoen eenheden (12 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag, in een enkele dosis of verdeeld over meerdere doses. Het is mogelijk dat uw arts vervolgens uw bloed onderzoekt om te zien hoe goed uw behandeling met Accofil werkt en om de dosis te vinden die het beste is voor u. Om neutropenie te verminderen, is langdurige behandeling met Accofil nodig.

Accofil en neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) bij patiënten met HIV-infectie

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen de 0,1 miljoen eenheden (1 microgram) en 0,4 miljoen eenheden (4 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Het is mogelijk dat uw arts met regelmatige tussenpozen uw bloed onderzoekt om te zien hoe goed de behandeling met Accofil werkt. Als het aantal witte cellen in uw bloed is teruggebracht tot een normale waarde, is het mogelijk om de dosis minder vaak toe te dienen dan eenmaal per dag. Een langdurige behandeling met Accofil kan nodig zijn om een normaal aantal witte bloedcellen te handhaven.

Accofil en transplantatie van perifere bloedstamcellen (stamcellen gehaald uit het bloed voor gebruik bij beenmergtransplantatie)

Als u stamcellen doneert voor uzelf, bedraagt de gebruikelijke dosis 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) tot 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Accofil duurt maximaal 2 weken. Uw arts zal uw bloed onderzoeken om het beste moment voor het afnemen van de stamcellen te bepalen.

Als u stamcellen doneert voor iemand anders, is de gebruikelijke dosis 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Accofil duurt 4 tot 5 dagen. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoeken uitvoeren om het beste moment voor het afnemen van de stamcellen te bepalen.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt toegediend via een injectie, ofwel via een intraveneuze (IV) infusie (een druppelinfuus) ofwel via een subcutane (SC) injectie in het weefsel vlak onder de huid.

Als u dit geneesmiddel via een onderhuidse injectie krijgt, kan uw arts voorstellen dat u leert hoe u de injecties bij uzelf kunt toedienen. Uw arts of verpleegkundige zal u dan instructies geven hoe u dat moet doen (zie onderstaande informatie over instructies voor het injecteren Accofil). Probeer uzelf niet te injecteren als u daar niet voor getraind bent. U vindt bepaalde informatie aan het einde van deze bijsluiter, maar voor een goede behandeling van uw ziekte is een nauwe en constante samenwerking met uw arts nodig.

Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van Accofil kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

Hoe injecteer ik Accofil zelf?

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

Apparatuur die u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Accofil toedien?

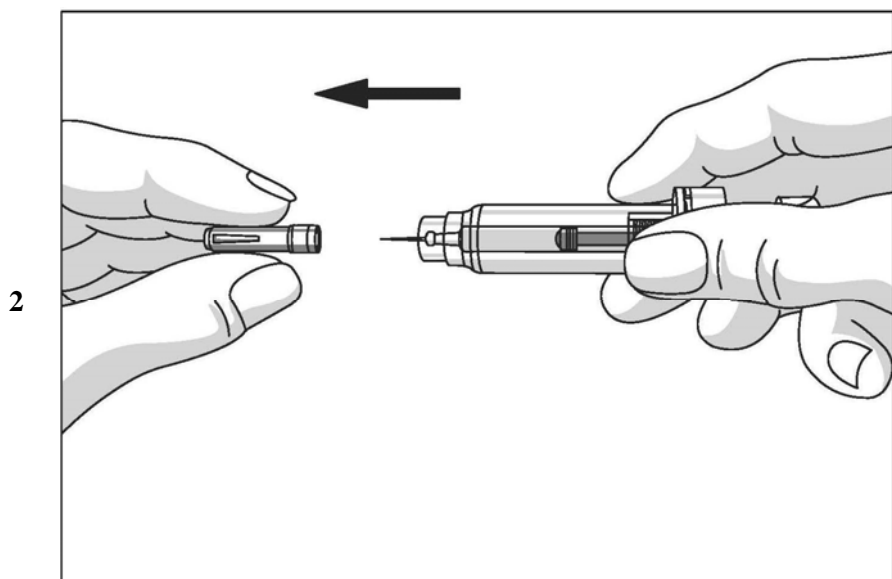
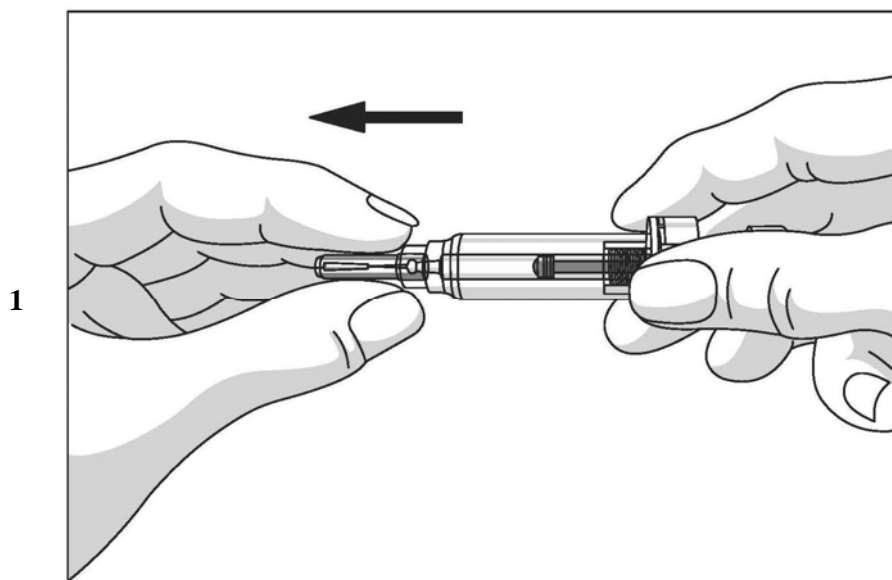
Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- a. Haal de voorgevulde spuit met Accofil uit de koelkast.
- b. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- c. Kijk hoe de spuit met Accofil eruitziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- d. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm Accofil op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld *niet* op in de magnetron of in warm water).
- e. **Was uw handen grondig.**
- f. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit met Accofil en het alcoholdoekje).

Hoe bereid ik mijn Accofil-injectie voor?

Alvorens u Accofil injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de spuit vast en verwijder voorzichtig de beschermhuls van de naald zonder te draaien. Trek hem er recht af, zoals in afbeelding 1 en 2 wordt aangegeven. Raak de naald niet aan en druk de zuiger niet in.



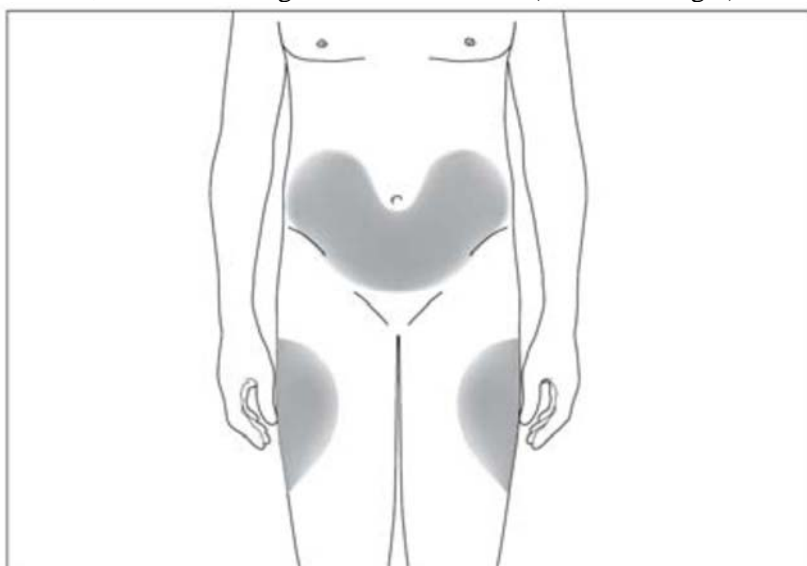
2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de gevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis Accofil in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
4. Controleer nogmaals of de juiste dosis Accofil in de injectiespuit zit.
5. U kunt nu de gevulde spuit gebruiken.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

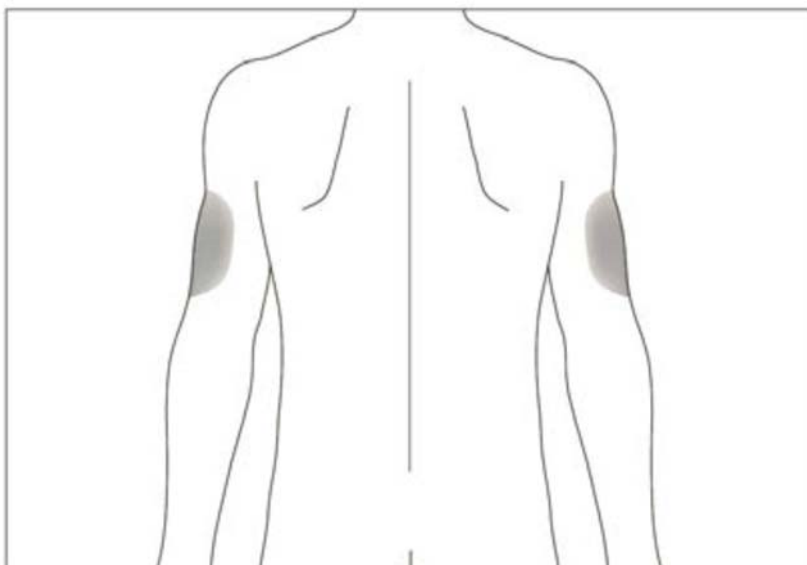
- het bovenste gedeelte van de dijen; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

3



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

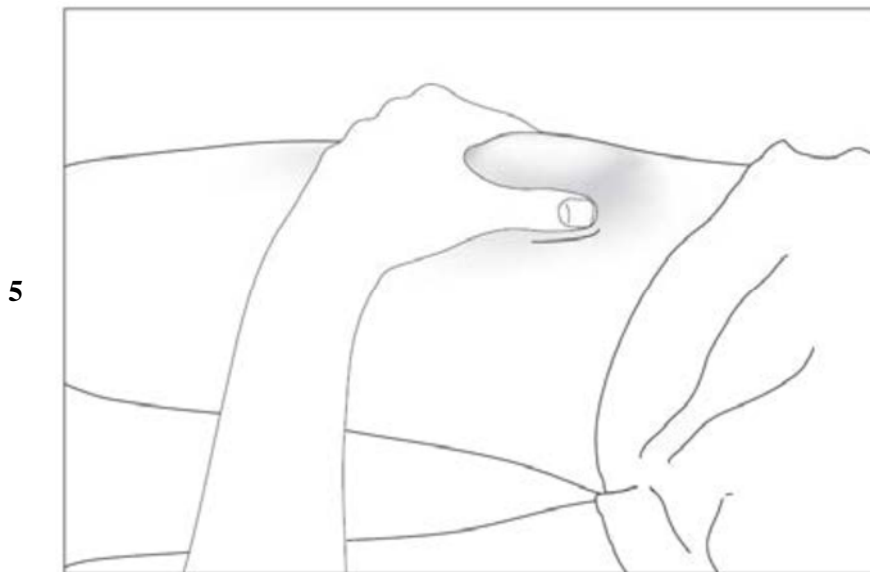
4



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico van pijn op een injectieplaats te voorkomen.

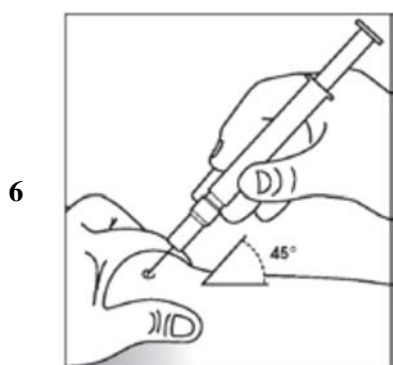
Hoe dien ik mijn injectie toe?

- a. Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).



Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

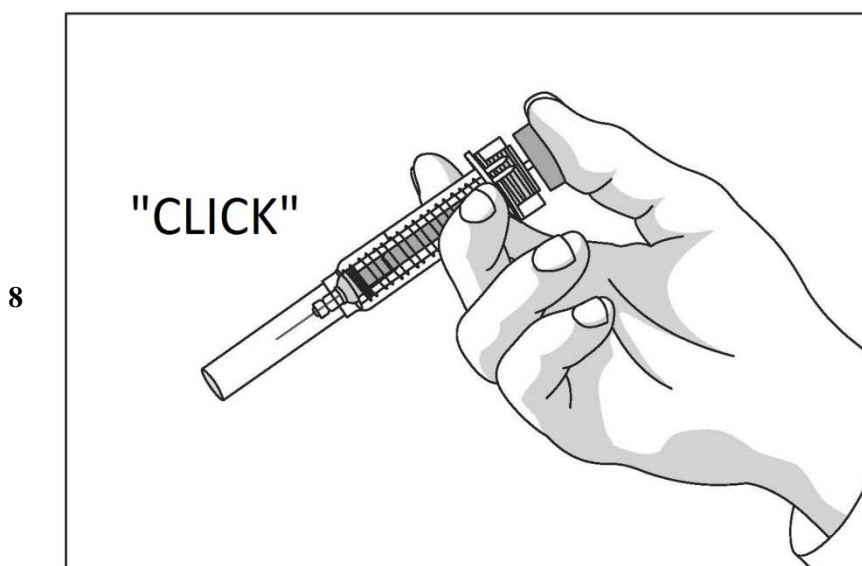
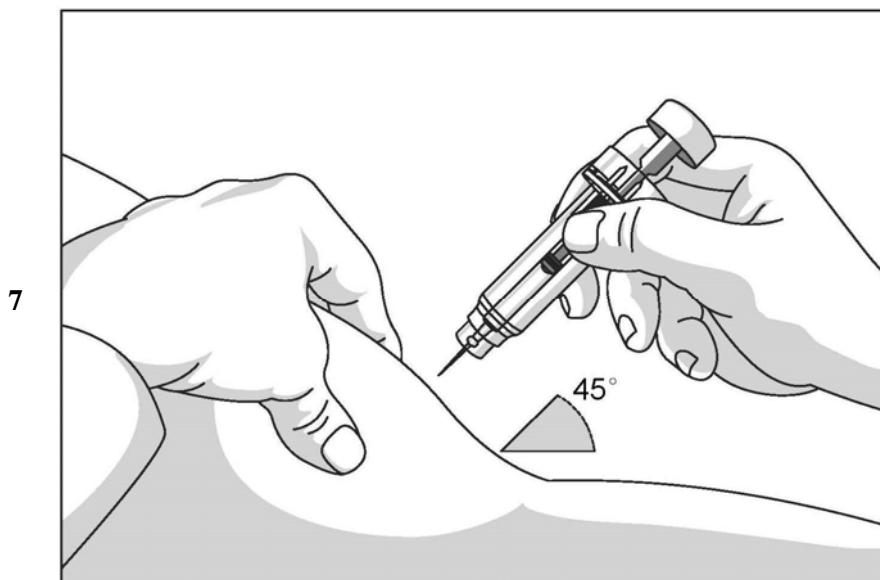
- b. Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- c. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- d. Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- e. Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- f. Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- g. Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.



Voorgevulde spuit met naaldhoes

- h. Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd (zie afbeelding 7).
- i. Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- j. Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.

- k. Duw de zuiger met een trage, constante druk in terwijl u de vingerflens vasthoudt en de huid blijft vasthouden, totdat de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- l. Nadat u de vloeistof heeft ingespoten, trekt u de naald eruit terwijl u de spuit in dezelfde hoek blijft houden en uw duim op de zuiger houdt. Laat dan uw huid los. Trek de naald er recht uit terwijl u de spuit in dezelfde hoek blijft houden en uw duim op de zuiger houdt. De naaldhoes bedekt de naald automatisch en u hoort een "klik" als de hoes in werking treedt (zie afbeelding 8). De -naaldhoes treedt pas in werking als u de GEHELE dosis heeft toegediend.



Vergeet niet

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Afvoeren van gebruikte naalden

- De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de naalden af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van Accofil heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem contact op met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal u vertellen wanneer u moet stoppen met het gebruik van Accofil. Het is heel normaal om meerdere behandelingskuren met Accofil te krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu). Overgevoeligheid komt vaak voor bij patiënten met kanker;
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). ARDS komt soms voor bij patiënten met kanker;
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt);
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen symptomen zijn van de ongewone aandoening (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.00 mensen) capillairleksyndroom, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
 - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook “bloedvergiftiging” genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die Accofil hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts indien u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan

normaal.

Een zeer vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van Accofil is spier- of botpijn, die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten. Stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), worden zeer vaak waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze symptomen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op 10 personen die Accofil gebruiken):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen die Accofil gebruiken):

bij kankerpatiënten

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)

- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiëreactie

Soms voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 1000 personen die Accofil gebruiken):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale haemorrhagie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 10.000 personen die Accofil gebruiken):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweets-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en eenmaal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in Accofil is (zijn) filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 30 ME (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml, overeenkomend met 0,6 mg/ml.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met vooraf bevestigde naaldhoes in een individuele blisterverpakking of zonder naaldhoes/blister, en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

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

Voor verdere informatie omtrent dit geneesmiddel, neem contact op met de lokale vertegenwoordiger

van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK**

Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

FR
Arrow Génériques
Tél: +33 4 72 72 60 72

ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

IT
Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 24 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen, behalve die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geabsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

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

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

Na verdunning:

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de patiënt verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

Afvoeren

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Accofil 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit filgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Accofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Accofil?

Accofil bevat de werkzame stof filgrastim. Filgrastim is een eiwit dat met behulp van recombinant-DNA-technologie wordt geproduceerd in een bacterie die *Escherichia coli* wordt genoemd. Het behoort tot een groep eiwitten die cytokines worden genoemd, en het lijkt heel sterk op een natuurlijk eiwit (granulocyt-koloniestimulerende factor [G-CSF]), dat door uw eigen lichaam wordt geproduceerd. Filgrastim stimuleert het beenmerg (het weefsel waar nieuwe bloedcellen worden aangemaakt) om meer witte bloedcellen te produceren, die helpen infecties te bestrijden.

Waarvoor wordt Accofil gebruikt?

Uw arts heeft u Accofil voorgeschreven om uw lichaam te helpen meer witte bloedcellen aan te maken. Uw arts vertelt u waarom u wordt behandeld met Accofil. Accofil is nuttig in een aantal verschillende situaties, namelijk bij:

- chemotherapie
- beenmergtransplantatie
- ernstige chronische neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen)
- neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) bij patiënten met een HIV-infectie
- mobilisatie van perifere bloed-stamcellen (om stamcellen te stimuleren om in de bloedsomloop te komen zodat ze kunnen worden afgenomen en gebruikt bij beenmergtransplantatie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Vertel uw arts voor start van de behandeling met Accofil als u lijdt aan of last heeft van:

- sikkelcelanemie, omdat Accofil een sikkelcelcrisis kan veroorzaken;
- botontkalking (osteoporose).

Vertel uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Accofil:

- pijn krijgt links boven in de buik, aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of schouderpijn op het puntje van de linker schouder (dit kunnen symptomen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of eventueel scheuren van de milt (miltruptuur)),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken krijgt (dit kunnen symptomen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- plotselinge symptomen van allergie krijgt zoals uitslag, jeuk of galbulten, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.
- zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).

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

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Verminderde reactie op filgrastim

Als u merkt dat het effect van de behandeling minder wordt, of dat het effect van de behandeling met filgrastim verdwijnt, zal uw arts de redenen hiervoor onderzoeken. De arts onderzoekt bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren of heffen.

Het kan zijn dat uw arts u nauwgezet wil volgen, zie rubriek 4 van de bijsluiters. Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) zich bij u ontwikkelt. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich bij u ontwikkelen, of zich waarschijnlijk bij u zullen ontwikkelen, mag u Accofil niet gebruiken, behalve als u instructies heeft gekregen van uw arts. Als u een stamceldonor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedlichaampjes stimuleren

Accofil maakt deel uit van een groep producten die de productie van witte bloedlichaampjes stimuleert. Uw zorgverlener dient altijd het exacte product dat u gebruikt vast te leggen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U mag Accofil niet toegediend krijgen in de 24 uur voor en de 24 uur na dat u chemotherapie heeft gekregen.

Gebruikt u naast Accofil nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Accofil is niet getest bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of filgrastim in de moedermelk terechtkomt. Daarom is het mogelijk dat uw arts beslist dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te zien hoe u zich voelt na de toediening van Accofil voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

Accofil bevat sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers (fructose) niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Dit geneesmiddel bevat ook minder dan 1 mmol natrium (0,035 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De hoeveelheid Accofil die u nodig heeft, is afhankelijk van de aandoening waarvoor u met Accofil wordt behandeld en van uw lichaamsgewicht.

Dosering

Accofil en neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) door chemotherapie

De aanbevolen dosering is elke dag 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) per kilogram lichaamsgewicht. Als u bijvoorbeeld 60 kilo weegt, is uw dagelijkse dosis 30 miljoen eenheden (300 microgram). Uw behandeling met Accofil duurt meestal ongeveer 14 dagen. Bij sommige ziekten kunnen echter langere behandelingen nodig zijn, die tot ongeveer één maand duren.

Accofil en beenmergtransplantatie

De gebruikelijke aanvangsdosis is 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag, toegediend via een infuus. Als u bijvoorbeeld 60 kilogram weegt, is uw dagelijkse dosis 60 miljoen eenheden (600 microgram). Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Accofil ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na ontvangst van uw beenmergtransplantatie. Het is mogelijk dat uw arts vervolgens uw bloed onderzoekt om te kunnen zien hoe goed de behandeling werkt en hoelang die moet duren.

Accofil en ernstige chronische neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen)

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen de 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) en 1,2 miljoen eenheden (12 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag, in een enkele dosis of verdeeld over meerdere doses. Het is mogelijk dat uw arts vervolgens uw bloed onderzoekt om te zien hoe goed uw behandeling met Accofil werkt en om de dosis te vinden die het beste is voor u. Om neutropenie te verminderen, is langdurige behandeling met Accofil nodig.

Accofil en neutropenie (een laag aantal van een bepaald type witte bloedcellen) bij patiënten met HIV-infectie

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen de 0,1 miljoen eenheden (1 microgram) en 0,4 miljoen eenheden (4 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Het is mogelijk dat uw arts met regelmatige tussenpozen uw bloed onderzoekt om te zien hoe goed de behandeling met Accofil werkt. Als het aantal witte cellen in uw bloed is teruggebracht tot een normale waarde, is het mogelijk om de dosis minder vaak toe te dienen dan eenmaal per dag. Een langdurige behandeling met Accofil kan nodig zijn om een normaal aantal witte bloedcellen te handhaven.

Accofil en transplantatie van perifere bloedstamcellen (stamcellen gehaald uit het bloed voor gebruik bij beenmergtransplantatie)

Als u stamcellen doneert voor uzelf, bedraagt de gebruikelijke dosis 0,5 miljoen eenheden (5 microgram) tot 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Accofil duurt maximaal 2 weken. Uw arts zal uw bloed onderzoeken om het beste moment voor het afnemen van de stamcellen te bepalen.

Als u stamcellen doneert voor iemand anders, is de gebruikelijke dosis 1 miljoen eenheden (10 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Accofil duurt 4 tot 5 dagen. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoeken uitvoeren om het beste moment voor het afnemen van de stamcellen te bepalen.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt toegediend via een injectie, ofwel via een intraveneuze (IV) infusie (een druppelinfuus) ofwel via een subcutane (SC) injectie in het weefsel vlak onder de huid.

Als u dit geneesmiddel via een onderhuidse injectie krijgt, kan uw arts voorstellen dat u leert hoe u de injecties bij uzelf kunt toedienen. Uw arts of verpleegkundige zal u dan instructies geven hoe u dat moet doen (zie onderstaande informatie over instructies voor het injecteren Accofil). Probeer uzelf niet te injecteren als u daar niet voor getraind bent. U vindt bepaalde informatie aan het einde van deze bijsluiter, maar voor een goede behandeling van uw ziekte is een nauwe en constante samenwerking met uw arts nodig.

Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van Accofil kunt toedienen. Het is belangrijk dat u zichzelf niet probeert te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd. Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

Hoe injecteer ik Accofil zelf?

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.

Apparatuur die u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Accofil en
- alcoholdoekje of iets vergelijkbaars.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Accofil toedien?

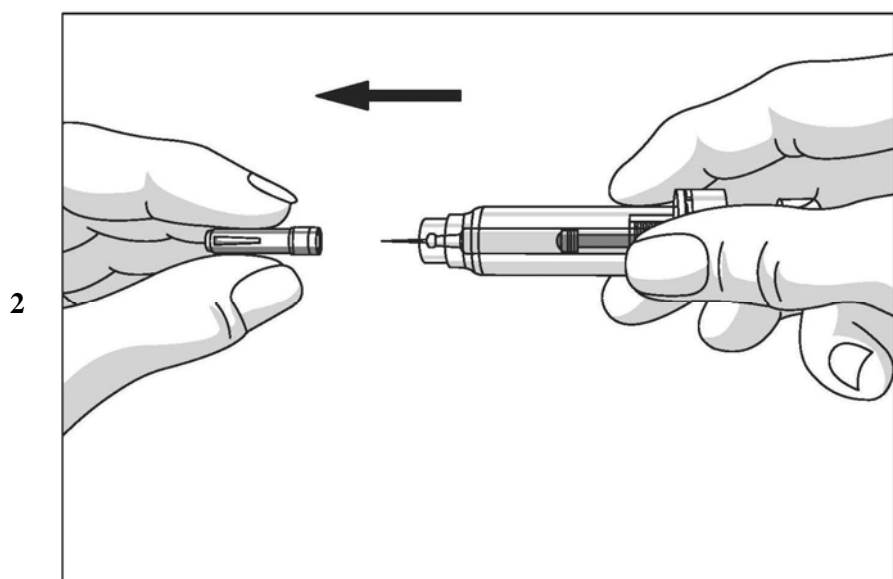
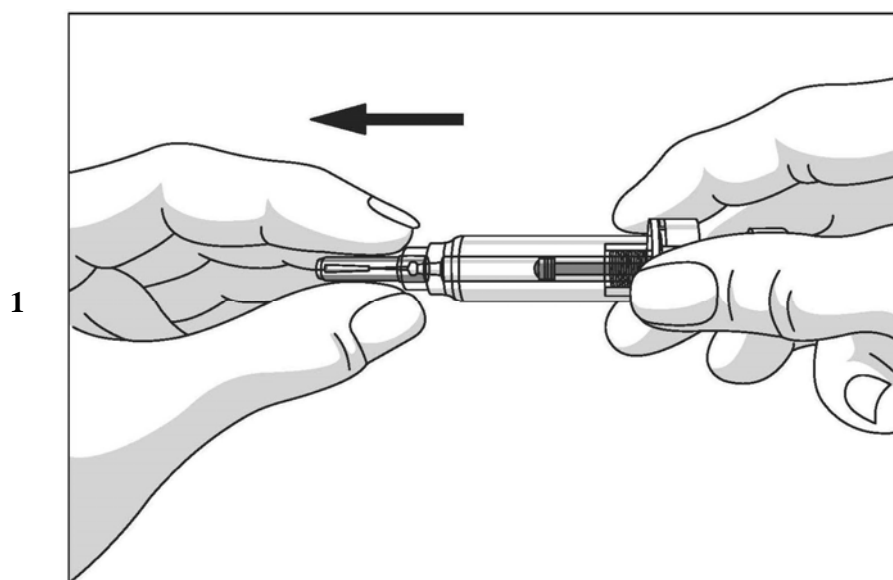
Zorg dat de naaldhoes op de naald blijft zitten tot u klaar bent om uw uzelf de injectie toe te dienen.

- a. Haal de voorgevulde spuit met Accofil uit de koelkast.
- b. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
- c. Kijk hoe de spuit met Accofil eruitziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
- d. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm Accofil op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld *niet* op in de magnetron of in warm water).
- e. **Was uw handen grondig.**
- f. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit met Accofil en het alcoholdoekje).

Hoe bereid ik mijn Accofil-injectie voor?

Alvorens u Accofil injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de spuit vast en verwijder voorzichtig de beschermhuls van de naald zonder te draaien. Trek hem er recht af, zoals in afbeelding 1 en 2 wordt aangegeven. Raak de naald niet aan en druk de zuiger niet in.



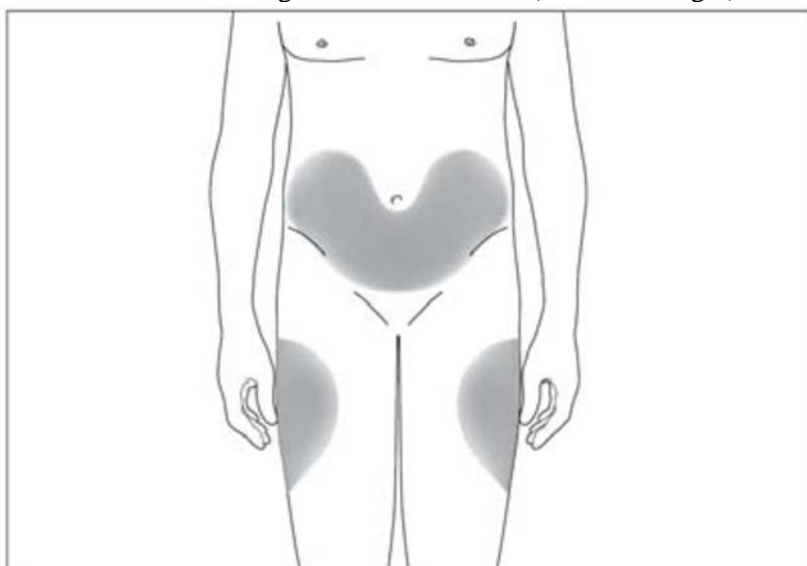
2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de gevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. Het kan zijn dat er meer vloeistof in de spuit zit dan u nodig heeft. Gebruik de schaalverdeling op de spuit om de juiste dosis Accofil in te stellen, die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de overtollige vloeistof eruit door de zuiger naar het cijfer (ml) op de spuit te drukken die overeenkomt met de voorgeschreven dosis.
4. Controleer nogmaals of de juiste dosis Accofil in de injectiespuit zit.
5. U kunt nu de gevulde spuit gebruiken.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

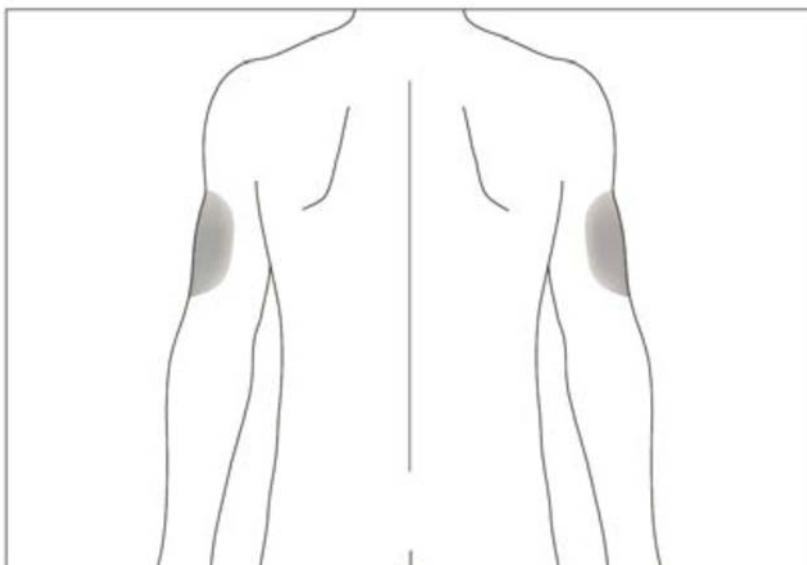
- het bovenste gedeelte van de dijen; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).

3



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

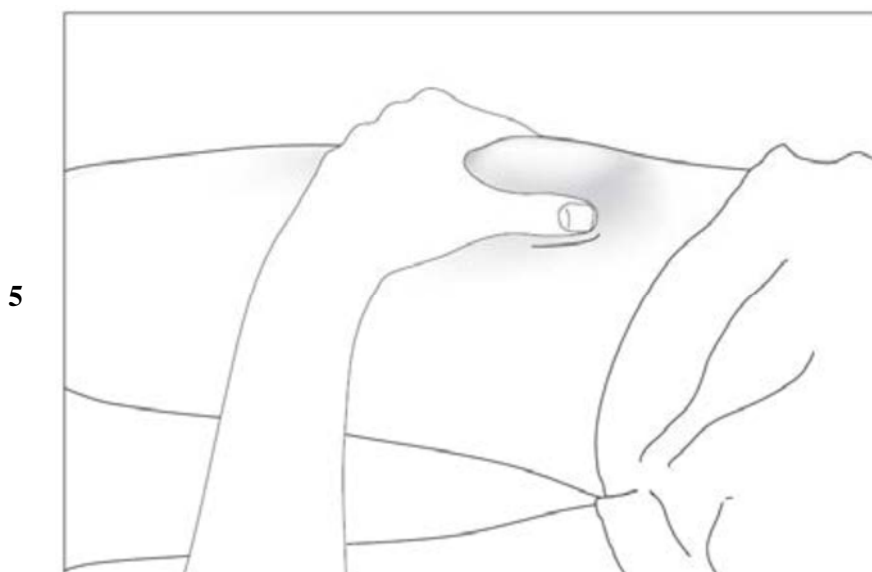
4



Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico van pijn op een injectieplaats te voorkomen.

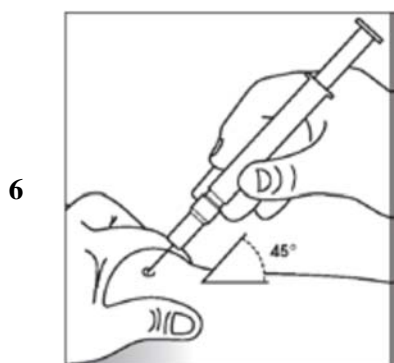
Hoe dien ik mijn injectie toe?

- a. Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).



Voorgevulde spuit zonder naaldhoes

- b. Breng de naald geheel in de huid aan zoals uw verpleegkundige of arts u heeft laten zien (zie afbeelding 6).
- c. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft geraakt. Als u bloed in de spuit ziet, trek de naald er dan uit en steek hem er op een andere plek weer in.
- d. Blijf uw huid vasthouden en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in, tot de hele dosis is toegediend en u de zuiger niet verder kunt indrukken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- e. Injecteer niet meer dan de door de arts voorgeschreven dosis.
- f. Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, haalt u de naald eruit terwijl u de zuiger blijft indrukken, en laat dan uw huid los.
- g. Doe de gebruikte spuit in de wegwerpdoos. Gebruik elke spuit slechts één keer.

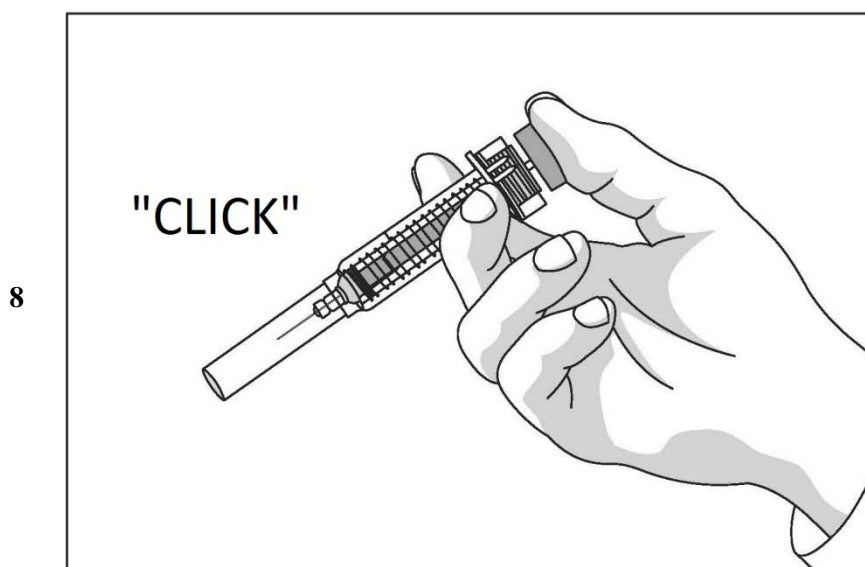
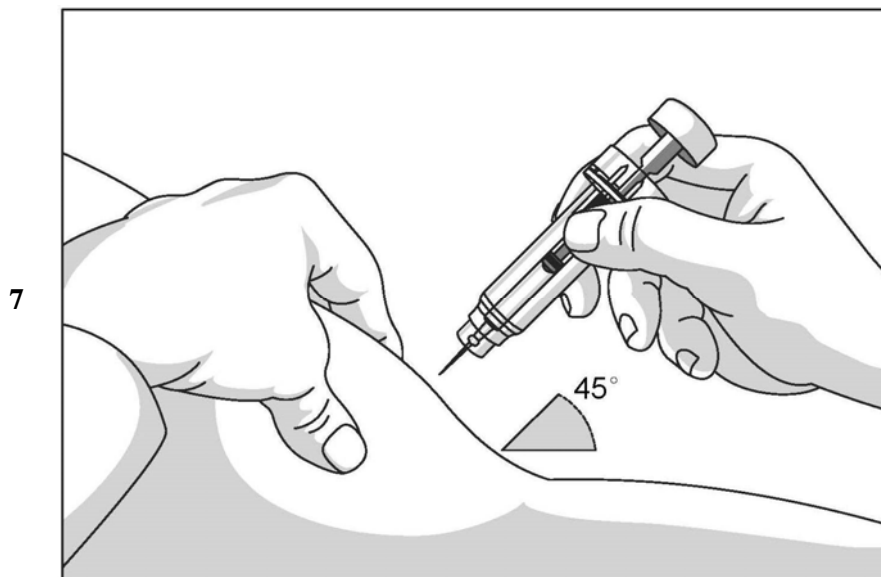


Voorgevulde spuit met naaldhoes

- h. Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd (zie afbeelding 7).
- i. Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- j. Injecteer alleen de dosis die uw arts heeft voorgeschreven aan de hand van de instructies hieronder.
- k. Duw de zuiger met een trage, constante druk in terwijl u de vingerflens vasthoudt en de huid blijft vasthouden, totdat de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt.

Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!

1. Nadat u de vloeistof heeft ingespoten, trekt u de naald eruit terwijl u de spuit in dezelfde hoek blijft houden en uw duim op de zuiger houdt. Laat dan uw huid los. Trek de naald er recht uit terwijl u de spuit in dezelfde hoek blijft houden en uw duim op de zuiger houdt. De naaldhoes bedekt de naald automatisch en u hoort een "klik" als de hoes in werking treedt (zie afbeelding 8). De -naaldhoes treedt pas in werking als u de GEHELE dosis heeft toegediend.



Vergeet niet

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Afvoeren van gebruikte naalden

- De naaldhoes voorkomt prikaccidenten na gebruik, dus er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor het afvoeren. Voer de naalden af zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van Accofil heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of

het Antigifcentrum (070/245.245).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem contact op met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal u vertellen wanneer u moet stoppen met het gebruik van Accofil. Het is heel normaal om meerdere behandelingskuren met Accofil te krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

U moet het uw arts tijdens de behandeling onmiddellijk vertellen:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu). Overgevoeligheid komt vaak voor bij patiënten met kanker;
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). ARDS komt soms voor bij patiënten met kanker;
- als u pijn links boven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt vergroting van de milt (splenomegalie) of gescheurde milt;
- als u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).
- als u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart: zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door het vasthouden van vocht, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen symptomen zijn van de ongewone aandoening (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.00 mensen) capillairleksyndroom, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.

- als u meerdere van de volgende verschijnselen heeft:
 - koorts, of rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die ‘sepsis’ genoemd wordt (ook “bloedvergiftiging” genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.

- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die Accofil hebben ontvangen. Neem direct contact op met uw arts indien u last krijgt van zwellingen in gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal.

Een zeer vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van Accofil is spier- of botpijn die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of

beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt; klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten. Stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie), worden zeer vaak waargenomen bij gezonde stamceldonoren. Deze symptomen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op 10 personen die Accofil gebruiken):

- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen die Accofil gebruiken):

- ontsteking van kleine vertakkingen in uw longen (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of zwak voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- toename van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- transfusiereactie

Soms voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 1000 personen die Accofil gebruiken):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft versus host-ziekte)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- disfunctioneren van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longontsteking)
- abnormale röntgenfoto van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale haemorrhagie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reacties op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 10.000 personen die Accofil gebruiken):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelcrisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen (verstoringen in de vochthuishouding)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweets-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone veranderingen van de urine
- verminderde botdichtheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en een maal maximaal 15 dagen, en vóór de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket, op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het afgevoerd worden.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in Accofil is (zijn) filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 48 ME (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml, overeenkomend met 0,96 mg/ml.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) azijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Accofil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Accofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Accofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3, 5, 7 en 10 voorgevulde spuiten, met vooraf bevestigde naaldhoes in een individuele blisterverpakking of zonder naaldhoes/blister, en alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Verenigd Koninkrijk

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

Voor verdere informatie omtrent dit geneesmiddel, neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK**

FR
Arrow Génériques
Tél: +33 4 72 72 60 72

Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Accofil bevat geen conserveermiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiologische vervuiling zijn Accofil injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Onbedoelde blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Accofil. Als de blootstelling langer dan 24 uur heeft geduurd of het product vaker dan één keer bevroren is, mag Accofil NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Accofil) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

Accofil mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossing. Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen, behalve die hieronder zijn vermeld. Verdunde filgrastim kan worden geabsorbeerd door glas en plastic, behalve als het wordt verdund zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Accofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

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

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

Na verdunning:

Er is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de patiënt verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldhoes

Dien de dosis volgens het standaardprotocol toe.

Afvoeren

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