accord

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Accofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

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

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

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

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

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

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

Siehe Tabelle 1.

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

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

Tabelle 1

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

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

Für die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

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

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Kongenitale Neutropenie

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

Idiopathische oder zyklische Neutropenie

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

Einstellung der Dosis

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kg KG/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten > 2,0 x 10^9/l) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E. (4 µg)/kgKG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

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

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN oder mit malignen Erkrankungen

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

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

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

Art der Anwendung

Etablierte zytotoxische Chemotherapie

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

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

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

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

Filgrastim für die Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:

Filgrastim kann als 24-stündige, kontinuierliche subkutane Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Filgrastim ist in 20 ml einer 5 % Glukoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

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

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

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

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

Patienten mit HIV-Infektion

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei allen Indikationen

Überempfindlichkeit

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

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

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

Kapillarlecksyndrom

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

Splenomegalie und Milzruptur

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

Malignes Zellwachstum

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

Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

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

Akute myeloische Leukämie

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

Thromozytopenie

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

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100×10^9/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50×10^9/l übersteigen. Beim Einsatz von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf > 70×10^9/l steigt.

Immunogenität

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

Aortitis

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Trägern des Sichelzellgens und Patienten mit Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Trägern des Sichelzellgens und Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle

verliefen letal. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Behandlung mit Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie in Erwägung ziehen.

Osteoporose

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

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

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

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

Auswirkungen der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

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

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

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

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

Mobilisierung

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

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

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

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

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

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

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

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

Blutbild

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

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

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

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

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

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

Alle Patienten

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie[e]	Splenomegalie[a], Hämoglobin vermindert[e]	Leukozytose[a]	Milzruptur[a], Sichelzellanämie mit Krise Extramedulläre Hämatopoese
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit[a], Graft versus Host Disease[b]	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit[e], erhöhte Laktatdehydrogenase	Hyperurikämie, Serumharnsäure erhöht	Blutzucker vermindert, Pseudogicht[a] (Chondrokalzinose), Flüssigkeitsvolumenstörung

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[a]	Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	Venenverschlusskrankheit[d]	Kapillarlecksyndrom[a], Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse, Dyspnoe, Husten[a], Oropharyngealer Schmerz[a,e], Epistaxis	Akutes Atemnotsyndrom[a], Ateminsuffizienz [a], Lungenödem[a], interstitielle Lungenerkrankung[a], Lungeninfiltration[a], pulmonale Hämorrhagie, Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall[a,e], Erbrechen[a,e], Übelkeit[a]	Verstopfung[e], Mundschmerzen		
Leber-und Gallen-erkrankungen		Erhöhte alkalische Phosphatase, Hepatomegalie	Erhöhte γ-Glutamyl-Transferase, erhöhte Aspartatamino-transferase	
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautgewebes	Haarausfall[a]	Ausschlag[a], Erythem	Makulopapulöser Hautausschlag	Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) Kutane Vaskulitis[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettale Schmerzen[c]	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Verminderte Knochen-dichte, Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Hämaturie	Proteinurie	Harnabnormalitäten, Glomerulonephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue[a], Schleimhaut-entzündung[a], Fieber	Brustschmerzen[a], Asthenie[a], Schmerzen[a], Unwohlsein[e], peripheres Ödem[e]	Reaktionen an der Injektionsstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe be-dingte Komplikationen		Transfusionsreaktion[e]		

[a] siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)
[b] Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt c)
[c] einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen
[d] Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen
[e] Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten als bei Placebo und mit den Folgeerkrankungen der zugrundeliegenden Malignität oder zytotoxischen Chemotherapie einhergehend

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

GvHD

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

Kapillarlecksyndrom

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

Sweet-Syndrom

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

Pulmonale Nebenwirkungen

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

Splenomegalie und Milzruptur

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

Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach der ersten oder der folgenden Behandlung auftraten, wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Im Allgemeinen wurden diese häufiger nach i.v. Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden.

Kutane Vaskulitis

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

Pseudogicht (Chondrokalzinose)

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

Leukozytose

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

d. Kinder und Jugendliche

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

e. Andere besondere Patientengruppen

Anwendung bei geriatrischen Patienten

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

Kinder und Jugendliche mit SCN

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

Tabelle 3

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

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

[b] Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei einer Dosis von bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die währen der perinatalen und Stillperiode Filgrastim erhielten, wurde eine Verzögerung bei der externen Differenzierung sowie verzögertes Wachstum (≥20 µg/kg/Tag) und eine leicht reduzierte Überlebensrate beobachtet (100 µg/kg/Tag).

Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Accofil darf nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

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

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,2 ml Lösung.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

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

Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig