

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung
 Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
 Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung:

Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio. E.) (600 Mikrogramm) Filgrastim*.

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

Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung:

Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio. E.) (600 Mikrogramm) Filgrastim*.

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

Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung:

Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio. E.) (960 Mikrogramm) Filgrastim*.

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

* mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *Escherichia Coli* (BL21) hergestellter rekombinanter methionilyierter Granulozyten-koloniestimulierender Faktor [G-CSF].

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektionszubereitung/Infusion).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Filgrastim 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 Filgrastim ist bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Filgrastim ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

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

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Eine Therapie mit Filgrastim sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit 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.

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio. E. (5 Mikrogramm)/kg/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m² Körperoberfläche pro Tag (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag) angewendet.

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten 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 Art, Dosierung und 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 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 dem Erreichen des zu erwartenden Nadirs, wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zum Verdünnen). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis für die Mehrfachdosierung ist nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio. E. (10 Mikrogramm)/kg/Tag.

Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach Verabreichung der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

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

Siehe Tabelle

Art der Anwendung

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden appliziert werden. Filgrastim sollte vor der Anwendung in 20 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

| Anzahl neutrophiler Granulozyten | Filgrastim Dosis-Anpassung |
|--|--|
| > 1,0 × 10 ⁹ /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen | Reduzieren auf 0,5 Mio. E. (5 Mikrogramm)/kg/Tag |
| Danach, falls die ANC weitere 3 aufeinanderfolgende Tage > 1,0 × 10 ⁹ /l bleibt | Filgrastim absetzen |
| Falls die ANC im Verlauf der Behandlung auf < 1,0 × 10 ⁹ /l abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden. | |

ANC = absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC beträgt bei alleiniger Anwendung 1,0 Mio. E. (10 Mikrogramm)/kg/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Meist sind eine oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen erforderlich sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio. E. (5 Mikrogramm)/kg/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der erwartete Nadir der Neutrophilen durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase durchgeführt werden, in der die ANC von $<0,5 \times 10^9/l$ auf $>5,0 \times 10^9/l$ ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen werden zusätzliche Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC:

Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion appliziert werden. Für die Infusion sollte Filgrastim vor der Anwendung in 20 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Zur Mobilisierung der PBPC bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation

Dosierung

Zur Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio. E. (10 Mikrogramm)/kg/Tag für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – an Tag 6 fortgeführt werden, um 4×10^6 CD34⁺-Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio. E. (12 Mikrogramm)/kg/Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in mehrere Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt

0,5 Mio. E. (5 Mikrogramm)/kg/Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in mehrere Dosen.

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

Art der Anwendung

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

Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio. E. (1 Mikrogramm)/kg/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (ANC $>2,0 \times 10^9/l$) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio. E. (4 Mikrogramm)/kg/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 (<10 %) waren Dosen bis zu 1,0 Mio. E. (10 Mikrogramm)/kg/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 Mikrogramm)/Tag an jedem zweiten Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert auf $>2,0 \times 10^9/l$ zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von 30 Mio. E. (300 Mikrogramm)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtzahl der Neutrophilen von $>2,0 \times 10^9/l$ beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von $>2,0 \times 10^9/l$ kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Ältere Patienten

Klinische Studien zu Filgrastim schlossen eine geringe Zahl älterer Patienten ein, allerdings wurden keine speziellen Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt, daher können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Studien zu Filgrastim bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion zeigen ein vergleichbares pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil des Arzneimittels, wie es bei gesunden Probanden beobachtet wird. Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit SCN und malignen Erkrankungen

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

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

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

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

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

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, die eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen einer leukämischen Entwicklung bestehen.

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Filgrastim nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim an.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Die Entstehungsrate von Antikörpern gegen Filgrastim ist generell niedrig. Es treten, wie bei allen Biologika erwartet, bindende Antikörper auf, die derzeit jedoch nicht mit einer neutralisierenden Aktivität assoziiert sind.

Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierender Faktor kann *in vitro* neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim an Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie ist 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.

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer AML sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden.

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)] sind nicht belegt.

Sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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. Filgrastim sollte abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. 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).

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Fälle einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim und Pegfil-

grastim ab. Eine Überwachung mittels Urinalysen wird empfohlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Gelegentlich wurde nach Anwendung von Filgrastim über Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen tödlich. Personen, die Filgrastim erhalten und über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten, sollten auf eine Milzvergrößerung oder eine Milzruptur hin untersucht werden.

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio. E./kg/Tag (3 Mikrogramm/kg/Tag) wurden bei weniger als 5% der Patienten Leukozytenzahlen von $100 \times 10^9/l$ und mehr beobachtet. Keine direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs $50 \times 10^9/l$ übersteigen. Im Rahmen der Gabe von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $>70 \times 10^9/l$ ansteigt.

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hoch dosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen einschließlich kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Gebrauchsinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

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. die im Dosierungsschema vorgesehenen Höchstdosen), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei Gabe von Chemotherapeutika, ob als Mono- oder Kombinationstherapie, vorgegangen werden, die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können.

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Gefäßerkrankungen, einschließlich Venenverschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen, wurden gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Knochenmarkstransplantation beobachtet.

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

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender 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 alleine 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.

Vorausgegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr exzessiv mit myelosuppressiven Therapien behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg) zu erzielen, oder die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein als bei zuvor nicht oder weniger extensiv behandelten Patienten.

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 Stammzel-

len 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 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 daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinander stehende 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/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 von PBPC behandelt werden

Die Mobilisierung von PBPC bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zweck allogener Stammzelltransplantationen in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung von PBPC 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 wurde bei gesunden Spendern <16 Jahre oder >60 Jahre nicht untersucht.

Über Thrombozytopenie wurde sehr häufig bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenzahlen sollten deshalb engmaschig überwacht werden.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte $< 100 \times 10^9/l$) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/l$ berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden.

Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten $< 100 \times 10^9/l$ vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten $< 75 \times 10^9/l$ keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannte Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden.

Die Gabe von Filgrastim sollte unterbrochen werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $> 70 \times 10^9/l$ steigt.

Spender, die G-CSFs zur Mobilisierung von PBPC erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

Vorübergehende zytogenetische Auffälligkeiten wurden bei normalen Spendern nach Anwendung von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt.

Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klon nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass die Apherese-Zentren eine systematische Erfassung und Beobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornehmen, um die Überwachung der Langzeitsicherheit sicherzustellen.

Nach Gabe von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSFs) wurden bei gesunden Spendern (und Patienten) häufig Splenomegalien, die aber im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie gelegentliche Fälle von Milzruptur beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Deshalb sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten.

Bei gesunden Spendern wurde häufig über Dyspnoe berichtet, und gelegentlich wurde über andere pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, pulmonale Hämorrhagie, pulmonale Infiltrate, Dyspnoe und Hypoxie) berichtet. Im Falle von erwarteten oder bestätigten pulmonalen unerwünschten Ereignissen sollte der Abbruch der Therapie mit Filgrastim erwogen und eine angemessene medizinische Versorgung sichergestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blut-

stammzell-Transplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarkstransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Blutbild

Über Thrombozytopenie wurde häufig bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten häufig kontrolliert werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln, d. h. bei Thrombozytenwerten $< 100.000/mm^3$ über einen längeren Zeitraum.

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

Besondere Sorgfalt sollte der Diagnose der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild mit Differentialblutbild einschließlich Thrombozyten 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 unsicher. 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 zur Zeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie das Auftreten von zytogenetischen Anomalien, 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

Fälle von vorübergehender Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Nach Anwendung von Filgrastim wurde sehr häufig über Fälle von Splenomegalie und häufig über Fälle von Milzruptur berichtet. Personen, die Filgrastim erhalten und über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten,

sollten auf eine Milzvergrößerung oder eine Milzruptur hin untersucht werden.

Splenomegalie ist eine direkte Auswirkung der Behandlung mit Filgrastim. Einunddreißig Prozent der in Studien behandelten Patienten wiesen eine palpable Splenomegalie auf. Die radiographisch erfasste Volumenzunahme trat früh zu Beginn der Behandlung mit Filgrastim auf und tendierte zur Stabilisierung. Es wurde festgestellt, dass eine Verringerung der Dosis das Fortschreiten der Milzvergrößerung verlangsamt oder verhinderte, und bei 3 % der Patienten erwies sich eine Splenektomie als erforderlich. Die Milzgröße sollte regelmäßig kontrolliert werden. Eine Palpation des Abdomens sollte regelmäßig durchgeführt werden, um eine abnorme Zunahme des Milzvolumens festzustellen.

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. 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

Nach Anwendung von Filgrastim wurde häufig über Fälle von Splenomegalie berichtet. Personen, die Filgrastim erhalten und über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten, sollten auf eine Milzvergrößerung oder eine Milzruptur hin untersucht werden.

Blutbild

Die Gesamtanzahl der Neutrophilen (ANC) 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 ANC während der ersten 2–3 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 Mikrogramm)/Tag Filgrastim können große Schwankungen der ANC auftreten. Um den jeweils tiefsten ANC-Wert oder Nadir eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der ANC 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 Arzneimittel geben 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzellanlage und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

Alle Patienten

Nivestim enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Um den Nachweis des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors (G-CSFs) zu verbessern, sollte der Handelsname des verwendeten Arzneimittels in den Patienten-daten eindeutig angeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tag 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 Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl von 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 eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Beim Kaninchen wurde eine erhöhte Embryoletalität unter Behandlung mit einem Vielfachen der klinischen Dosis sowie bei gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität beobachtet (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

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Filgrastim verzichtet werden soll/die Behandlung mit Filgrastim zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher und weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden 183 Krebspatienten und 96 gesunde Probanden mit Nivestim behandelt. Das in diesen klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Filgrastim war dem des in diesen Studien verwendeten Referenz-Arzneimittels vergleichbar.

In klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankung war die häufigste Nebenwirkung Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, die bei 10 % der Patienten leicht bis mäßig und bei 3 % der Patienten stark ausgeprägt waren.

Fälle von Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt c unten).

Bei Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems. Leukozytose wurde bei gesunden Spendern beobachtet. Thrombozytopenie nach Filgrastim-Applikation und Leukapherese wurde ebenfalls bei gesunden Spendern beobachtet. Über Splenomegalie und Milzruptur wurde auch berich-



tet. Einige Fälle von Milzruptur verliefen tödlich.

Bei Patienten mit SCN waren die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Filgrastim Knochenschmerzen, generelle muskuloskeletale Schmerzen und Splenomegalie. Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Leukämie traten bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie auf, die mit Filgrastim behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie und gesun-

den Spendern, die sich einer Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren unterzogen haben, gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) berichtet; siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt c von Abschnitt 4.8.

In klinischen Studien bei Patienten mit HIV-Infektion waren die einzigen Nebenwirkungen, die durchweg als mit der Anwendung von Filgrastim in Zusammenhang stehend bewertet wurden, muskuloskeletale Schmerzen, Knochenschmerzen und Myalgie.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Angaben in den nachstehenden Tabellen beziehen sich auf Meldungen von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Anwendungsbeobachtung. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Angaben erfolgen getrennt für Krebspatienten, gesunde Spender nach Mobilisierung peripherer Blutstammzellen, SCN-Patienten und HIV-Patienten, um die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile bei diesen Populationen wiederzugeben.

Krebspatienten

| Systemorganklasse gemäß MedDRA | Nebenwirkungen | | | | |
|---|---|--|--|--|------------------------------|
| | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) | Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) | Sehr selten ($< 1/10.000$) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Milzruptur ^a Splenomegalie ^{a, e} Sichelzellkrise ^a | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a | Graft-versus-Host-Reaktion ^b | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Harnsäure im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Appetitlosigkeit ^a | | Pseudogicht ^a | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen ^a | | | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie | Venenverschlusskrankheit ^d Flüssigkeitsverschiebungen Kapillarlecksyndrom ^a | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Oropharyngeale Schmerzen ^a Husten ^a Dyspnoe | Haemoptyse ^a | Akutes Atemnotsyndrom ^a Ateminsuffizienz ^a Lungenödem ^a Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a Lungenblutung | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö ^a Erbrechen ^a Obstipation ^a Übelkeit ^a | | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Exanthem ^a Alopezie ^a | | Sweet-Syndrom Kutane Vaskulitis ^a | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^c | | Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Dysurie | Miktionsstörungen Glomerulonephritis | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie ^a Müdigkeit ^a Schleimhautentzündung ^a Schmerzen ^a | Schmerzen im Brustraum ^a | | | |

^a Siehe Abschnitt c.

^b Bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt c).

^c Zum Beispiel Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen.

^d Fälle wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung von PBPC beobachtet.

^e Fälle wurden im Rahmen der klinischen Studien beobachtet.

PBPC-Mobilisierung bei gesunden Spendern

| Systemorganklasse gemäß MedDRA | Nebenwirkungen | | | | |
|---|---|--|---|---|-----------------------------|
| | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie ^a Leukozytose ^a | Splenomegalie ^a | Milzruptur ^a Sichelzellkrise ^a | | |
| Erkrankungen des Immun- systems | | | Anaphylaktische Reaktion Schwere allergische Reak- tion | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | Hyperurikämie (Harnsäure im Blut erhöht) | | |
| Erkrankungen des Nerven- systems | Kopfschmerzen | | | | |
| Gefäßerkrankungen | | | Kapillarlecksyndrom ^a | | |
| Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | Lungenblutung Hämoptyse Lungeninfiltration Hypoxie | | |
| Leber- und Gallen- erkrankungen | | Alkalische Phosphata- se im Blut erhöht | Aspartataminotransferase erhöht | | |
| Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen | Schmerzen des Be- wegungsapparats ^b | | Verschlechterung einer be- stehenden rheumatoiden Arthritis | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Glomerulonephritis | | |

^a Siehe Abschnitt c.

^b Zum Beispiel Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen.

SCN-Patienten

| Systemorganklasse gemäß MedDRA | Nebenwirkungen | | | | |
|---|--|--|--|---|-----------------------------|
| | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Splenomegalie ^a Anämie | Milzruptur ^a Thrombozytopenie ^a | Sichelzellkrise ^a | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperurikämie Glukose im Blut erniedrigt Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | | | | |
| Erkrankungen des Nerven- systems | Kopfschmerzen | | | | |
| Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums | Epistaxis | | | | |
| Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts | Diarrhö | | | | |
| Leber- und Gallen- erkrankungen | Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Exanthem | Kutane Vaskulitis Alopezie | | | |
| Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen | Schmerzen des Bewe- gungsapparats ^b Gelenkschmerzen | Osteoporose | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Hämaturie Glomerulonephritis | Proteinurie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Reaktionen an der Injek- tionsstelle | | | |

^a Siehe Abschnitt c.

^b Zum Beispiel Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen.



Patienten mit HIV

| Systemorganklasse gemäß MedDRA | Nebenwirkungen | | | | | |
|---|---|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--|
| | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Splenomegalie ^a | Sichelzellkrise ^a | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^b | | | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | Glomerulonephritis |

^a Siehe Abschnitt c.

^b Zum Beispiel Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Krebspatienten

Nach den Ergebnissen randomisierter, placebo-kontrollierter, klinischer Studien erhöht Filgrastim nicht die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die durch die zytotoxische Chemotherapie bedingt sind. Nebenwirkungen, die in diesen klinischen Studien unter Behandlung mit Filgrastim/Chemotherapie und mit Placebo/Chemotherapie mit gleicher Häufigkeit berichtet wurden, waren Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Diarrhö, Müdigkeit, Anorexie (Appetitlosigkeit), Schleimhautentzündung, Kopfschmerzen, Husten, Ausschlag, Brustschmerzen, Asthenie, pharyngolaryngeale Schmerzen (oropharyngeale Schmerzen) und Obstipation.

In der Anwendungsbeobachtung wurde bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, kutane Vaskulitis beobachtet. Der Entstehungsmechanismus der Vaskulitis bei Patienten, die Filgrastim erhalten, ist nicht bekannt. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile Dermatose) wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung gemeldet. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung traten pulmonale Nebenwirkungen auf, darunter interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration, in einigen Fällen mit Ateminsuffizienz oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS)

mit potenziell tödlichem Ausgang im weiteren Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Gabe von Filgrastim wurden gelegentlich Fälle von Splenomegalien und Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Erst- oder Folgebehandlung mit Filgrastim wurden in klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung Reaktionen vom Überempfindlichkeitstyp gemeldet, darunter Anaphylaxie, Ausschlag, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie. Im Allgemeinen waren die Berichte nach i.v.-Gabe häufiger. In einigen Fällen traten diese Symptome bei erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Bei Patienten, welche eine schwerwiegende allergische Reaktion zeigen, muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurde in Einzelfällen bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit wurde aufgrund der Daten aus klinischen Studien als gelegentlich eingestuft.

Pseudogicht wurde bei Patienten mit Krebs, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet. Die Häufigkeit wurde aufgrund der Daten aus klinischen Studien als gelegentlich eingestuft.

PBPC-Mobilisierung bei gesunden Spendern

Bei gesunden Spendern und Patienten wurden nach der Gabe von Filgrastim häufig Fälle von Splenomegalie, gelegentlich auch Fälle von Milzrupturen gemeldet, die jedoch im Allgemeinen asymptomatisch verliefen. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).

Pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptysie, Lungenblutungen, Lungeninfiltration, Dyspnoe und Hypoxie) wurden gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich wurde eine Verschlechterung arthritischer Symptome beobachtet.

Bei 41 % der Spender wurde eine Leukozytose (Leukozytenzahl (WBC) > 50 × 10⁹/l) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde

nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10⁹/l) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit SCN

Beobachtete Nebenwirkungen waren Splenomegalie, die in einer Minderheit der Fälle progredient verlaufen kann, sowie Milzruptur und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Als Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Behandlung mit Filgrastim in Zusammenhang stehen und in der Regel bei weniger als 2 % der Patienten mit SCN auftreten, sind Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Hepatomegalie, Gelenkschmerzen, Haarausfall, Osteoporose und Hautausschlag zu nennen.

Während einer Langzeitanwendung ist bei 2 % der Patienten mit SCN das Auftreten einer kutanen Vaskulitis berichtet worden.

Bei Patienten mit HIV

Splenomegalie im Zusammenhang mit der Therapie mit Filgrastim wurde bei weniger als 3 % der Patienten gemeldet. In allen Fällen wurde die Milzvergrößerung bei der körperlichen Untersuchung als leicht oder mäßig beurteilt und sie war im klinischen Verlauf unbedeutend; bei keinem der Patienten wurde ein Hypersplenismus diagnostiziert, und kein Patient musste sich einer Splenektomie unterziehen. Da eine Splenomegalie bei Patienten mit HIV-Infektion häufig auftritt und in unterschiedlichen Schweregraden bei den meisten AIDS-Patienten vorhanden ist, ist ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim nicht geklärt (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 sind. Es wird angenommen, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim gibt. Das einzig durchgängig berichtete unerwünschte Ereignis war muskuloskeletale Schmerzen, welches sich nicht in der Erfahrung bei Erwachsenen unterscheidet.

Es gibt zu wenige Daten, um den Einsatz von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen weiter zu beurteilen.

e. Andere besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jungen Erwachsenen (> 18 Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Filgrastim-Anwendung für den Einsatz bei älteren 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. Aufgrund von Daten aus klinischen Studien wird die Häufigkeit als „Häufig“ eingeschätzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt.

Das Abbrechen der Filgrastimtherapie führt in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf 50 % und zu einer Einstellung auf normale Werte innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Nivestim ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen

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

Der humane G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Nivestim, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Neutrophilenzahl 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 zirkulierenden Neutrophilen binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf 50 % ab und erreichen nach ca. 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 Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen PBPC 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 PBPCs beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozzeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC 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 das Risiko einer GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven, randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltet, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

Siehe Tabelle

Anwendung von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4–5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 Mikrogramm/kg/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers nach zwei Leukaphoresen.

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

Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und 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 | 1.198 | 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 | 1.789 | 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 | 2.110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

^a Die Analyse beinhaltete Studien, in denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF.

^b Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten.

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 der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

Wirksamkeit und Sicherheit von Nivestim wurden in randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien zu Brustkrebs untersucht. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Nivestim und dem Referenz-Arzneimittel in Bezug auf die Dauer einer schweren Neutropenie und die Inzidenz einer febrilen Neutropenie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine randomisierte, open-label, Einfach-Dosis, komparator-kontrollierte, two-way-Crossover-Studie an 46 gesunden Probanden zeigte, dass das pharmakokinetische Profil von Nivestim nach subkutaner und intravenöser Verabreichung dem pharmakokinetischen Profil des Referenz-Arzneimittels vergleichbar war. Eine weitere randomisierte, doppelblinde, Mehrfach-Dosis, komparator-kontrollierte, two-way-Crossover-Studie an 50 gesunden Probanden zeigte, dass das pharmakokinetische Profil von Nivestim nach subkutaner Verabreichung mit dem pharmakokinetischen Profil des Referenz-Arzneimittels vergleichbar war.

Sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden, mit einer Clearancerate von ca. 0,6 ml/min/kg. Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien nach Mehrfachgabe von bis zu einem Jahr Dauer untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren, und umfassten Anstieg der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung. Diese Veränderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

Die Wirkung von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Anwen-

dung von Filgrastim (80 Mikrogramm/kg/Tag) bei Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden eine erhöhte spontane Abortrate, Abgang nach der Implantation, verringerte mittlere lebende Wurfgröße und geringeres Gewicht der Föten beobachtet.

Daten für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel zeigten vergleichbare Befunde sowie erhöhte fötale Missbildungen bei 100 Mikrogramm/kg/Tag. Diese maternale toxische Dosis entsprach einer systemischen Exposition der etwa der 50- bis 90-fachen der Dosis bei Patienten, die mit der klinischen Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag behandelt wurden. Der NOAEL für die embryofötale Toxizität lag in dieser Studie bei 10 Mikrogramm/kg/Tag, was einer systemischen Exposition der etwa 3- bis 5-fachen der bei Patienten beobachteten Dosis entsprach, die mit der klinischen Dosis behandelt wurden.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei Dosen bis zu 575 Mikrogramm/kg/Tag beobachtet. Nachkommen von Ratten, bei denen während der Perinatal- und Stillzeitperiode Filgrastim angewendet wurde, zeigten eine verzögerte externe Differenzierung und Wachstumsverzögerung (≥ 20 Mikrogramm/kg/Tag) und eine leicht verringerte Überlebensrate (100 Mikrogramm/kg/Tag).

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Natriumhydroxid
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nivestim darf nicht mit Natriumchloridlösungen verdünnt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Kunststoffe adsorbiert werden, sofern es nicht in 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigspritze
30 Monate

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sollte Nivestim versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Nivestim. Die eingefrorene Fertigspritze kann aufgetaut und zur weiteren Verwendung kühl gelagert werden. Wenn die Exposition mehr als 24 Stunden betrug oder mehr als einmal erfolgte, darf Nivestim NICHT mehr verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig bis zu 7 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung
Fertigspritze (Glas Typ 1) mit Injektionsnadel (Edelstahl) und Nadelschutz, die 0,2 ml Injektions-/Infusionslösung enthält.

Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung, Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
Fertigspritze (Glas Typ 1) mit Injektionsnadel (Edelstahl) und Nadelschutz, die 0,5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält.

Packungen mit 1, 5, 8 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nivestim kann bei Bedarf mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden.

Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von weniger als 0,2 Mio. E. (2 Mikrogramm) pro ml wird zu keinem Zeitpunkt empfohlen.

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

Für Patienten, die mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. E. (15 Mikrogramm) pro ml verdünntem Filgrastim behandelt werden, sollte Humanserumalbumin bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.

Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim Gesamtdosen von unter 30 Mio. E. (300 Mikrogramm) unter Hinzufügen von 0,2 ml 20% humaner Albuminlösung verabreicht werden.

Nach Verdünnung in 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung ist Filgrastim kom-

patibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen wie Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (ein Copolymer von Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen.

Nivestim enthält kein Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Nivestim-Fertigspritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 (0) 1628 515500
Fax: +44 (0) 1628 829827

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen **N 2**

Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen **N 2**

Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen **N 2**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen
Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen
Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin