

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Grastofil® 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Grastofil® 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Grastofil® 30 Mio.E./0,5 ml

Jeder ml Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim.

Jede Spritze mit 0,5 ml Lösung enthält 30 Mio.E. (300 Mikrogramm) Filgrastim (600 Mikrogramm/ml).

Grastofil® 48 Mio.E./0,5 ml

Jeder ml Lösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 960 Mikrogramm [µg]) Filgrastim.

Jede Spritze mit 0,5 ml Lösung enthält 48 Mio.E. (480 Mikrogramm) Filgrastim (960 Mikrogramm/ml).

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E420) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Grastofil® 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 Grastofil® ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Grastofil® ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.

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

die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Grastofil® sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSFs) 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 Grastofil® beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 Mikrogramm/kg/Tag). Die Behandlung mit Grastofil® sollte frühestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 Mikrogramm/m²/Tag (4,0 bis 8,4 Mikrogramm/kg/Tag) angewendet.

Die tägliche Therapie mit Grastofil® 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 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 Grastofil®-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Grastofil® 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 Grastofil®, d.h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Neutrophilen-Nadirs, wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Grastofil® kann als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten verdünnt in 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in

den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Grastofil® angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht geklärt. Die Art der Anwendung sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Grastofil® beträgt 1 Mio.E./kg/Tag (10 Mikrogramm/kg/Tag). Die erste Dosis Grastofil® sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmark-Infusion angewendet werden.

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

Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC)	Grastofil®-Dosisanpassung
$> 1,0 \times 10^9/l$ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Dosisreduktion auf 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 Mikrogramm/kg/Tag)
Falls die Anzahl neutrophiler Granulozyten 3 weitere Tage $> 1,0 \times 10^9/l$ bleibt	Grastofil® absetzen
Falls die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Behandlung wieder unter $1,0 \times 10^9/l$ abfällt, sollte die Dosis von Grastofil® wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.	
ANC = Anzahl neutrophiler Granulozyten	

Art der Anwendung

Grastofil® 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 Blutstammzellen (PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Grastofil® als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen beträgt 1 Mio.E./kg/Tag (10 Mikrogramm/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 Grastofil® sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Grastofil® zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppress-

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

Art der Anwendung

Grastofil® zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:

Grastofil® kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder subkutane Injektion, für die Infusion nach Verdünnen in 20 ml 50%iger Glucose-Lösung, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Grastofil® zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Grastofil® sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Dosierung

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Grastofil® in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 Mikrogramm/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 4×10^6 CD34⁺-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Grastofil® sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie:

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

Idiopathische oder zyklische Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 Mikrogramm/kg/Tag) als Einzeldosis oder über den Tag verteilt.

Einstellung der Dosis:

Grastofil® sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von $>1,5 \times 10^9/l$ erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst

werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9/l$ und $10 \times 10^9/l$ zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97% der Patienten auf Dosen bis einschließlich 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Grastofil® sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

Die empfohlene Anfangsdosis von Grastofil® beträgt 0,1 Mio.E./kg/Tag (1 Mikrogramm/kg/Tag). Bis ein normaler Neutrophilenwert (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten $>2,0 \times 10^9/l$) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E./kg/Tag (4 Mikrogramm/kg/Tag) zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen $>90\%$ 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./kg/Tag (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./Tag (300 Mikrogramm/Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert $>2,0 \times 10^9/l$ zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E./Tag (300 Mikrogramm/Tag) an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von $>2,0 \times 10^9/l$ beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von $>2,0 \times 10^9/l$ kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Grastofil® sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In klinischen Studien 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 schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion

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.

Kinder und Jugendliche 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 für diese Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für alle Anwendungsgebiete

Überempfindlichkeit

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. Filgrastim darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Filgrastim oder Pegfilgrastim angewendet werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSFs 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 abge-

brochen 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 Granulozytenkoloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*), welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, 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).

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 Schmerzen in der Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Filgrastim die Progression einer Milzvergrößerung verlangsamt oder aufgehalten. Bei 30% 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.

Myelodysplasie 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]) sind nicht belegt.

Thrombozytopenie

Über Thrombozytopenie wurde bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion von Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten < 100 × 10⁹/l) entwickelten.

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 Mikrogramm/kg/Tag) wurde bei weniger als 50% der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100 × 10⁹/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 × 10⁹/l übersteigen. Beim Einsatz zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf > 70 × 10⁹/l steigt.

Immunogenität

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.

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 Patienten mit Sichelzell-Anlage und Sichelzellanämie

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

Osteoporose

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die 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).

Wirkung einer 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.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Bei Patienten, die G-CSFs 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 abnormalen 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 Arzneimitteln

Bei zuvor sehr intensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung dieser Blutzellen nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg zu erzielen. Bei diesen Patienten kann auch die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein.

Einige zytotoxische Arzneimittel 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 Arzneistoffe 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 peripherer Blutstammzellen 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 pro kg basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

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

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

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern unter 16 Jahren und älter als 60 Jahre nicht untersucht.

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

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

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

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

Vorübergehende zytogenetische Anomalien wurden bei gesunden Spendern nach der Anwendung von G-CSFs beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Trotzdem kann das Risiko einer Sti-

mulation eines malignen myeloischen Klons 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.

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, die 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. 30%) 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 auf und bei einigen Patienten kam es zu Proteinurie. 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 Mikrogramm) 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 Medikationen

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

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

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

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Studien 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. Es wurde bei einem hohen Mehrfachen der klinischen Expositionen und mit gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz einer embryonalen Letalität bei Kaninchen 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 hat keine Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität von

männlichen und weiblichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Filgrastim auf die Fertilität beim Menschen sind unbekannt.

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

Filgrastim hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Filgrastim kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die während der Filgrastim-Behandlung auftreten können, sind: anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und ARDS), Kapillarlecksyndrom, schwere Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit SCN, GvHD bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation oder eine periphere Blutvorläuferzellentransfusion erhalten, und Sichelzellanämie bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Pyrexie, muskuloskeletale Schmerzen (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskeletaler Schmerzen, muskuloskeletaler Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien bei Krebspatienten wurden muskuloskeletale Schmerzen beobachtet, welche bei 10% der Patienten leicht oder mäßig und bei 3% der Patienten schwer waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in Tabelle auf Seite 6 beschreiben die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	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 Infektion der Harnwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie ^e	Splenomegalie ^a Erniedrigte Hämoglobinkwerte ^e	Leukozytose ^a	Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit -krise
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a GvHD ^b	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit ^a Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	Hyperurikämie Erhöhte Blutharnsäurewerte	Erniedrigter Blutzucker Pseudogicht ^a (Chondrocalcinose Pyrophosphat) Flüssigkeitsvolumenstörung
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^a	Schwindel Hypästhesie Parästhesie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverschlusskrankheit ^d	Kapillarlecksyndrom ^a Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten ^a Oropharyngealer Schmerz ^{a,e} Epistaxis	Akutes Atemnotsyndrom ^a Atemfunktionsstörung ^a Lungenödem ^a Pulmonale Hämorrhagie Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall ^{a,e} Erbrechen ^{a,e} Übelkeit ^a	Orale Schmerzen Verstopfung ^e		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatomegalie Erhöhte alkalische Phosphatase	Erhöhte Aspartataminotransferase Erhöhte γ -Glutamyl-Transferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ^a	Ausschlag ^a Erythem	Makulopapulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskuloskeletale Schmerzen ^c	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Verminderte Knochendichte Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Harnabnormalitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ^a Schleimhautentzündung ^a Pyrexie	Brustschmerzen ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Allgemeines Unwohlsein ^e Peripheres Ödem ^e	Reaktion an der Einstichstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion ^a		

^a siehe Abschnitt c. (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

^b Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

^c einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen

^d Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterziehen

^e Unerwünschte Ereignisse mit einer höheren Häufigkeit bei Patienten unter Filgrastim im Vergleich zu Placebo; wird mit den Spätfolgen der zugrundeliegenden malignen Erkrankung oder einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht

Atemstillstand oder akutem Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]) führten, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

Fälle von Splenomegalie und Milzruptur wurden nach Anwendung von Filgrastim berichtet. Einige Fälle von Milzrupturen waren letal (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom

Fälle von Kapillarlecksyndrom wurden nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere Chemotherapeutika anwenden oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane Vaskulitis

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

Leukozytose

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

Sweet-Syndrom

Über Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) wurde bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

Pseudogicht (Chondrocalcinose Pyrophosphat)

Über Pseudogicht (*chondrocalcinosis pyrophosphate*) wurde bei onkologischen Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

GvHD

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

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 und Jugendlichen, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist, was auf keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim hindeutet. Das einzige übereinstimmend berichtete unerwünschte Ereignis war Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich nicht von der Erfahrung in der erwachsenen Population unterscheidet.

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

Andere besondere Patientengruppen

Ältere 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 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.

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 Grastofil® 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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Der humane Granulozytenkolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Grastofil, 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 zir-

kulierenden 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

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 Mikrogramm/kg/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten (Kinder oder Erwachsene) 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

Sowohl nach subkutaner als auch 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 Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare 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 Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zure-

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

chenbar waren und Anstiege der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung umfassten. Diese Änderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

Die Wirkung von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Anwendung von Filgrastim (80 µg/kg/Tag) bei Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden eine erhöhte spontane Abortrate, ein Abgang nach der Implantation, eine verringerte mittlere Größe des lebenden Wurfs und ein geringeres Gewicht der Föten beobachtet.

Nach berichteten Daten für ein anderes Filgrastim-Produkt, das Grastofil ähnlich ist, wurden vergleichbare Befunde sowie erhöhte fötale Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet. Dabei handelte es sich um eine maternal toxische Dosis, die einer systemischen Exposition in Höhe des etwa 50- bis 90-Fachen der bei Patienten beobachteten Exposition nach Gabe der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag entspricht. Die Dosis-Stufe ohne beobachtete schädigende Wirkung im Sinne embryofötaler Toxizität lag in dieser Studie bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition in Höhe des etwa 3- bis 5-Fachen der bei Patienten beobachteten Exposition nach Gabe der klinischen Dosis entspricht.

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

Filgrastim hatte keine zu beobachtende Wirkung 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

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

Die chemische und physikalische Stabilität 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 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 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Sollte Grastofil® 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 24 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Grastofil® nicht verwendet werden.

Für die ambulante Anwendung kann der Patient Grastofil® aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig innerhalb der aufgedruckten Haltbarkeit bis zu maximal 15 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf Grastofil® nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelmetall an der Spitze

und einer Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche) auf dem Spritzenzylinder. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (Latex, siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packungsgrößen: Faltschachteln mit 1 oder 5 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Grastofil® kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Injektions-/Infusionslösung 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.

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

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

Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Apotex Europe B.V.
 Archimedesweg 2
 2333 CN Leiden
 Niederlande
 Tel: +31 (0)71 565 77 77
 Fax: +31 (0)71 565 77 78

8. Zulassungsnummern

EU/1/13/877/001
 EU/1/13/877/002
 EU/1/13/877/003
 EU/1/13/877/004

9. Datum der Erteilung der Zulassung

18. Oktober 2013

10. Stand der Information

Oktober 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin