Tevagrastim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (600 µg) Filgrastim.
Jede Fertigspritze enthält 30 Mio. I.E. (300 µg) Filgrastim in 0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung.
Filgrastim (rekombinanter Methionin-Human-Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) wird durch rekombinante DNA-Technologie in Escherichia coli K802 hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions- oder Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tevagrastim 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 Wirksamkeit und Sicherheit von Filgrastim ist bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.
Tevagrastim ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).
Bei Patienten, Kinder und Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von bis zu 0,5 x 10^9/l sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Tevagrastim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.
Tevagrastim ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (ANC kleiner oder gleich 1,0 x 10^9/l) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Besondere Anforderungen

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

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder verdünnt in Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung als tägliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet werden (zu Anweisungen für die Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).
Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 23 Mio. I.E. (230 µg)/m^2/Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg/ Tag) verwendet.
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 nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des Nadirs, wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten oder Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben, oder 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben. Filgrastim sollte in 20 ml Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung verdünnt werden (zu Anweisungen für die Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

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

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC beträgt 1 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion in Einzelgaben an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Für Infusionen sollte Filgrastim in 20 ml Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung verdünnt werden (zu Anweisungen für die Verdünnung siehe Abschnitt 6.6). Oft sind 1 oder 2 Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag als tägliche subkutane Injektion vom ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie und 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 Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten von <0,5 x 10^9/l auf >5,0 x 10^9/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Zur Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

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

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Kongenitale Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio. I.E. (12 µg)/kg/Tag subkutan als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag subkutan als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Einstellung der Dosis

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

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie

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

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10%) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/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. I.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag als subkutane Injektion empfohlen. Um den Neutrophilenwert >2,0 x 10^9/l zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio. I.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von >2,0 x 10^9/l beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von >2,0 x 10^9/l kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen

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 Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit SCN sowie bei Krebserkrankungen

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 pädiatrische Patienten, die wegen schwerer chronischer Neutropenien behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil des Arzneimittels im Vergleich zu Erwachsenen.

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit 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

Besondere Warnhinweise

Filgrastim sollte nicht angewendet werden, um die Dosis der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen (siehe unten).

Filgrastim sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie (Kostmann-Syndrom) mit zytogenetischen Abnormalitäten (siehe unten).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Malignes Zellwachstum

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit Myelodysplasie oder chronisch-myeloischer Leukämie ist nicht erwiesen. Deshalb ist Filgrastim 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 Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit de novo AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik [t(8;21), t(15;17) und inv(16)] ist nicht erwiesen.

Weitere 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-CSFs wurde über seltene pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von pulmonalen Infiltraten 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 Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Filgrastim sollte in diesen Fällen abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.
Nach Anwendung von G-CSF 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).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Krebspatienten

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio. I.E./kg/Tag (3 µg/kg/Tag) wurde bei weniger als 5% der Patienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100 x 10^9/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50 x 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 x 10^9/l steigt.

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 kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) 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. durch Dosen in voller Höhe entsprechend dem verschriebenen Dosierungsschema), 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 Verabreichung von Chemotherapeutika, ob als Einzel- 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. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt, mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut, kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumorinfiltration des Knochenmarks).
Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 5.1).
Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden positiven 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 peripherer Blutstammzellen behandelt werden

Mobilisierung

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

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl (2,0 x 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg) zu erzielen oder die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt ist.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder 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 2,0 x 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Minimalwert 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 von PBPC bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zweck allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Eine Mobilisierung von PBPC sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die die normalen Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen. Dabei ist besonders auf die hämatologischen Werte und auf Infektionskrankheiten zu achten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgrastim wurde bei gesunden Spendern < 16 Jahre oder > 60 Jahre nicht untersucht.

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

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

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

Die Gabe von Filgrastim sollte unterbrochen werden oder die Dosierung reduziert werden, wenn die

Leukozytenzahl auf >70 x 10^9/l steigt.
Spender, die G-CSFs zur Mobilisierung von PBPC erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.
Bei normalen Spendern wurden nach Anwendung von G-CSF vorübergehende zytogene Veränderungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen im Hinblick auf die Entwicklung eines hämatologischen Malignoms ist unbekannt. Die Erhebung von Langzeitsicherheitsdaten bei Spendern dauert an. Das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass das Apherese-Zentrum eine systematische Dokumentation und Nachbeobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornimmt, um die Überwachung der Langzeit-Sicherheit zu gewährleisten.
Nach Gabe von G-CSFs wurden bei gesunden Spendern und Patienten häufig Splenomegalien, die aber im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie in sehr seltenen Fällen Milzrupturen 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 Schulterspitze berichten.
Nach Markteinführung wurde bei gesunden Spendern sehr selten über pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, pulmonale Hämorrhagie, Lungeninfiltrate, 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 PBPC-Transplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei SCN-Patienten

Blutbild

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 Differentialdiagnostik der schweren chronischen Neutropenien 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. Wenn Patienten mit SCN zytogenetische Abnormalitäten entwickeln, sollten Nutzen und Risiken einer Fortsetzung der Behandlung mit Filgrastim sorgfältig abgewogen werden. Bei Auftreten eines MDS oder einer Leukämie sollte Filgrastim abgesetzt werden. Es ist derzeit 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

Fälle von vorübergehender Neutropenie, wie z.B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.
Milzvergrößerung ist eine direkte Auswirkung der Behandlung mit Filgrastim. Einunddreißig Prozent (31%) 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 verlangsamte oder verhinderte. 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.
Bei einigen Patienten trat Hämaturie/Proteinurie auf. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie ist nicht erwiesen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

Die 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 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. I.E. (300 µg)/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 geplanter Gabe 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 Therapie mit myelosuppressiven Arzneimitteln nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl von myelosuppressiven Arzneimitteln 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 nicht abschließend geklärt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Daher sollten Ärzte Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanämie nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung anwenden.

Sonstige Bestandteile

Tevagrastim enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage ist nicht endgültig erwiesen. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.
Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.
Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich den Effekt 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 hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt

(siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Filgrastim darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim in die menschliche Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Filgrastim in die Milch wurde nicht an Tieren untersucht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen weiterzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Filgrastim weitergeführt/unterbrochen wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Filgrastim-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Filgrastim hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls der Patient Müdigkeit entwickelt, ist Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden 541 Krebs-Patienten und 188 gesunde Probanden mit Tevagrastim exponiert. Das in diesen klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Tevagrastim war dem des in diesen Studien verwendeten Referenzpräparats vergleichbar.

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, sowie bei gesunden Spendern, die sich einer Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen nach Behandlung mit G-CSF unterzogen haben, gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) berichtet; siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ des Abschnittes 4.8.

Die folgenden Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten wurden auf der Grundlage von veröffentlichten Daten während einer Behandlung mit Filgrastim beobachtet.

Die Bewertung der Nebenwirkungen erfolgte auf der Grundlage der folgenden Häufigkeitsangaben:

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.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei Krebspatienten

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und auf die Anwendung von Filgrastim in der empfohlenen Dosierung zurückzuführen sind, sind leichte bis mäßige (10%) und schwerere (3%) Schmerzen des Bewegungsapparates, die in der Regel mit einem Standardanalgetikum beherrscht werden können. In selteneren Fällen traten Miktionsbeschwerden auf, vorwiegend leichte bis mäßige Dysurie.

Nach den Ergebnissen randomisierter placebo-kontrollierter klinischer Studien erhöht Filgrastim nicht die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die durch die zugrunde liegende zytotoxische Chemotherapie bedingt sind. Nebenwirkungen, die bei mit Filgrastim/Chemotherapie und mit Placebo/ Chemotherapie behandelten Patienten mit gleicher Häufigkeit beobachtet wurden, waren: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Diarrhö, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Mucositis, Kopfschmerzen, Husten, Exanthem, Brustschmerzen, allgemeines Schwächegefühl, Halsschmerzen, Obstipation und unbestimmte Schmerzen.

Reversible, dosisabhängige und in der Regel leichte bis mäßige Erhöhungen der Spiegel der Lactatdehydrogenase (LDH), der alkalischen Phosphatase, der Serum-Harnsäure sowie der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) traten bei ca. 50%, 35%, 25% bzw. 10% der Patienten auf, die mit den empfohlenen Dosierungen von Filgrastim behandelt wurden.

Über vorübergehenden Blutdruckabfall, ohne Notwendigkeit klinischer Behandlung, wurde fallweise berichtet.

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

Gefäßerkrankungen, wie venöse Verschlusskrankheit oder Flüssigkeitsverschiebungen, wurden bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender autologer Knochenmarktransplantation fallweise beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Filgrastim konnte nicht hergestellt werden.

In sehr seltenen Fällen trat bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, eine kutane Vaskulitis auf, deren Entstehungsmechanismus unbekannt ist.

Fallweise wurde über das Auftreten eines Sweet Syndroms (akute febrile Dermatose) berichtet. Da

der Großteil der betroffenen Patienten an Leukämie litt, bei welcher das Sweet Syndrom bekanntermaßen als Begleiterscheinung auftreten kann, konnte kein kausaler Zusammenhang zu Filgrastim hergeleitet werden.
In Einzelfällen wurde eine Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis beobachtet.
Bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, wurde über eine Pyrophosphat-Chondrocalcinose berichtet.
Über seltene pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitielle Pneumonie, Lungenödem und pulmonale Infiltrate wurde berichtet, die zum Lungenversagen oder Atemnotsyndrom (ARDS) mit tödlichem Ausgang führen können (siehe Abschnitt 4.4).
Allergische Reaktionen: Über Symptome im Sinne allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie wurde bei der erstmaligen oder nachfolgenden Behandlung mit Filgrastim berichtet. 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 auf Filgrastim zeigen, muss dieses dauerhaft abgesetzt werden.
In Einzelfällen wurde bei Patienten mit Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte LDH, erhöhte Harnsäure
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Selten	Gefäßerkrankungen
	Gelegentlich	Kapillarlecksyndrom*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Halsschmerzen
	Sehr selten	Pulmonale Infiltrate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit/Erbrechen
	Häufig	Obstipation, Anorexie, Diarrhö, Mucositis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte GGT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hautausschlag
	Sehr selten	Sweet-Syndrom, kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Brustschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates
	Sehr selten	Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Miktionsbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, allgemeine Schwäche
	Gelegentlich	Nicht näher benannte Schmerzen
	Sehr selten	Allergische Reaktionen

* Siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ des Abschnittes 4.8.

Bei der Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leichte bis mäßige vorübergehende Schmerzen des Bewegungsapparates. Bei 41% der Spender wurde eine Leukozytose (WBC >50 x 10^9/l) beobachtet, bei 35% der Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozyten <100 x 10^9/l) festgestellt.
Über vorübergehende geringfügige Erhöhungen der Spiegel der alkalischen Phosphatase, der LDH, der SGOT (Serum-Glutamatoxalacetat-Transaminase) sowie der Harnsäure wurde bei gesunden Spendern, die Filgrastim erhalten hatten, berichtet; diese blieben ohne klinische Folgen.
Sehr selten wurde eine Verschlechterung von arthritischen Symptomen beobachtet.
Über Symptome, die auf schwere allergische Reaktionen hinweisen, wurde sehr selten berichtet.
In Studien mit Spendern von PBPC wurde über Kopfschmerzen berichtet, die möglicherweise durch Filgrastim verursacht wurden.
Nach Gabe von G-CSFs wurden bei gesunden Spendern und Patienten häufig Splenomegalien, die aber im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie in sehr seltenen Fällen Milzrupturen beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
Nach Markteinführung wurde bei gesunden Spendern über pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, pulmonale Hämorrhagie, Lungeninfiltrate, Dyspnoe und Hypoxie) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Milzerkrankung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte LDH
	Gelegentlich	erhöhte SGOT, Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Kapillarlecksyndrom*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Bewegungsapparates
	Gelegentlich	Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schwere allergische Reaktionen

* Siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ des Abschnittes 4.8.

Bei Patienten mit SCN

Bei der Behandlung von Patienten mit SCN mit Filgrastim ist das Auftreten von Nebenwirkungen berichtet worden, wobei in einigen Fällen deren Häufigkeit mit der Zeit abnimmt.

Die häufigsten klinischen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim waren Knochenschmerzen und Schmerzen des Bewegungsapparates.

Andere beobachtete Nebenwirkungen betreffen Milzvergrößerung, die in einer Minderheit von Fällen progredient sein kann, und Thrombozytopenie. Kopfschmerzen und Diarrhö, die kurz nach dem Beginn der Behandlung mit Filgrastim auftreten, werden in der Regel bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet. Anämie und Epistaxis sind berichtet worden.

Vorübergehender Anstieg der Serumwerte von Harnsäure, Lactatdehydrogenase und alkalischer Phosphatase ohne klinische Symptome wurde beobachtet. Eine vorübergehende, leichte Erniedrigung des Blutglucosespiegels ist ebenfalls beobachtet worden.

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. In Einzelfällen trat eine Proteinurie/Hämaturie auf.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Splenomegalie
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Milzerkrankung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erniedrigter Glucosespiegel, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte LDH, Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, kutane Vaskulitis, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Bewegungsapparates
	Häufig	Osteoporose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie, Proteinurie

Bei Patienten mit HIV-Infektion

In klinischen Studien waren die einzigen Nebenwirkungen, die durchweg als mit der Anwendung von Filgrastim in Zusammenhang stehend bewertet wurden, Schmerzen des Bewegungsapparates, vor allem leichte bis mäßige Knochen- und Muskelschmerzen. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen entspricht etwa der bei Krebspatienten.

Über eine mit der Therapie mit Filgrastim in Zusammenhang stehende Milzvergrößerung wurde bei <3% der Patienten berichtet. 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 Milzvergrößerung 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.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Milzerkrankung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Bewegungsapparates

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Markteinführung wurde nach Anwendung von G-CSF 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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 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

Tevagrastim 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.

Humanes G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Tevagrastim, 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 SCN-Patienten 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 Neutrophilen-Spiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf ca. die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 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 nachgewiesener 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 PBPC beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit 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 (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 9 prospektiven randomisierten Studien, 8 retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

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]	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

Vor einer allogenen PBPC-Transplantation ermöglicht die Anwendung von Filgrastim bei gesunden Spendern zur Mobilisierung von PBPC bei der Mehrzahl der Spender nach zwei Leukapheresen die Gewinnung von 4 x 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers. Gesunde Spender erhalten eine Dosis von 10 µg/kg/Tag, die an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan verabreicht wird.

Die Anwendung 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.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer Therapie mit antiviralen und/oder myelosuppressiven Arzneimitteln. 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.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tevagrastim wurden in randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit Brustkrebs, Lungenkrebs und Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Tevagrastim und den Referenzpräparaten in Bezug auf die Dauer einer schweren Neutropenie und die Inzidenz einer febrilen Neutropenie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Randomisierte, einfach verblindete Crossover-Studien mit Einmalgabe an 196 gesunden Probanden zeigten, dass das pharmakokinetische Profil von Tevagrastim dem des Referenzpräparats nach subkutaner und intravenöser Verabreichung vergleichbar war.

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/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.

Bei Krebs-Patienten war das pharmakokinetische Profil von Tevagrastim dem des Referenzpräparats nach einmaliger und wiederholter subkutaner Verabreichung vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen

erkennen.
Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten die erwarteten pharmakologischen Wirkungen wie einen Anstieg der Leukozytenzahlen, eine myeloische Hyperplasie im Knochenmark, eine extramedulläre Hämatopoese und eine Milzvergrößerung.
Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten oder die Trächtigkeit bei Ratten beobachtet. Aus Studien an Ratten und Kaninchen gibt es keine Hinweise auf eine Teratogenität von Filgrastim. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von Embryonen-Verlusten beobachtet, aber keine Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99%, Natriumhydroxid, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Tevagrastim sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie in Abschnitt 6.6 beschrieben verdünnt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 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

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ I Glas) mit Injektionsnadel (rostfreier Stahl), mit oder ohne Nadelschutzsystem.
Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Falls erforderlich kann Tevagrastim in Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung verdünnt werden.
Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von unter 0,2 Mio. I.E. (2 µg) pro ml wird in keinem Fall empfohlen.
Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollen verwendet werden.
Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. I.E (15 µg) pro ml erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) in einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.
Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio. I.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20%) Albuminlösung vom Menschen verabreicht werden.
Bei Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung ist Tevagrastim mit Glas und unterschiedlichen Plastikmaterialien wie PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.
Tevagrastim enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontaminierung sind Tevagrastim-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
Eine versehentliche Exposition mit Temperaturen im Gefrierbereich hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Tevagrastim.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Den Kolben langsam und gleichmäßig herabdrücken, bis die gesamte Dosis verabreicht worden ist und der Kolben nicht weiter herabgedrückt werden kann. Spritze mit weiterhin gedrücktem Kolben herausziehen. Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel, wenn der Kolben losgelassen wird.

Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

Entsorgung

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

7. Inhaber der Zulassung

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/445/001-004, 009-011

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. September 2008 / 19. Juli 2013

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.