Filgrastim HEXAL 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Lösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) [entsprechend 960 Mikrogramm (µg)] Filgrastim*.
Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (entsprechend 480 µg) Filgrastim in 0,5 ml.

* mittels rekombinanter DNA-Technologie aus E. coli hergestellter rekombinanter methionylierter humaner Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E 420).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze (zur Injektion oder Infusion) Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit 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.

Dosierung

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag). Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden.
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 – 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 Normalbereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d.h. noch vor Erreichen des Nadirs, wird nicht empfohlen.

Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag).
Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.
Dosisanpassungen: Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat,

sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten	***Filgrastim Dosisanpassung***
ANC >1,0 x 10^9/l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Reduktion auf 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag)
Danach, falls die ANC weitere 3 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 Filgrastim-Dosis wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.	
ANC = Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (absolute neutrophil count)	

Mobilisierung von PBPC

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

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) an 5 – 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Terminierung der Leukapherese: Meist 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.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag) täglich vom ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie und wird so lange fortgesetzt, bis der zu erwartetende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die ANC 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.

Gesunde Spender vor allogener PBPC-Transplantation

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

Schwere chronische Neutropenie (SCN)

Kongenitale Neutropenie

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

Idiopathische oder zyklische Neutropenie

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

Einstellung der Dosis

Filgrastim sollte 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 1 – 2-wöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis je nach Ansprechen des Patienten verdoppelt oder halbiert werden. Anschließend kann die Dosis alle 1 – 2 Wochen individuell angepasst werden, um die durchschnittliche Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen 1,5 x 10^9/l und 10 x 10^9/l zu halten. Bei Patienten mit schweren Infektionen kann eine schnellere Dosisanpassung erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97% der Patienten auf Dosen ≤2,4 Mio.E./kg/Tag (24 µg/kg/Tag) vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Filgrastim von Patienten mit SCN mit Dosen von mehr als 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 µg/kg/Tag) ist nicht geklärt.

HIV-Infektion

Behandlung einer bestehenden Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E./kg/Tag (1 µg/kg/Tag). Bis ein normaler Neutrophilenwert (ANC >2,0 x 10^9/l) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E./kg/Tag (4 µg/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 (<10%) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

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 µg/Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert bei >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.E./Tag (300 µg/Tag) an 1 – 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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Studien mit 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.

Pädiatrische SCN- und Krebspatienten

65% der in der SCN-Studie behandelten Patienten waren unter 18 Jahre alt. Die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe, zu der der Großteil der Patienten mit kongenitaler Neutropenie gehörte, war offensichtlich. Für pädiatrische Patienten, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

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

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.

Art der Anwendung

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder verdünnt in 5%iger Glucoselösung als tägliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6). In den meisten Fällen ist die subkutane Anwendung 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.E./m^2/Tag (230 µg/m^2/Tag) (4,0 – 8,4 µg/kg/Tag) verwendet.

Patienten mit myeloablativer Therapie und anschließender Knochenmarktransplantation

Filgrastim wird als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten oder als subkutane oder intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Filgrastim sollte in 20 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Mobilisierung von PBPC

Zur Mobilisierung von PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPC unterziehen, kann die empfohlene Dosis von Filgrastim auch als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als einzelne tägliche subkutane Injektion an 5 – 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. Für Infusionen sollte Filgrastim in 20 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

SCN/HIV-Infektion

Subkutane Injektion.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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, die an Leukämie erkranken oder bei denen Anzeichen einer leukämischen Entwicklung vorliegen.

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Malignes Zellwachstum

G-CSF können in vitro das Wachstum myeloischer Zellen fördern, und ähnliche Effekte lassen sich in vitro zum Teil auch an bestimmten nicht-myeloischen Zellen beobachten.

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

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

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit de novo AML <55 Jahre mit guter Zytogenetik [t(8;21), t(15;17) und inv(16)] ist nicht belegt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten
Nach Gabe von Filgrastim wurden gelegentlich Fälle von Splenomegalien und Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Personen, die während der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.
Leukozytose
Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.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 PBPC-Mobilisierung, sollte Filgrastim abgesetzt 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).
Gefäßerkrankungen einschließlich Venenverschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen sind gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation beobachtet worden.
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 auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.
Mobilisierung von PBPC
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 Patienten, die zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelt wurden und anschließend Filgrastim zur Mobilisierung von PBPC erhalten, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung dieser Blutzellen nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl (≥2,0 x 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg) zu erzielen oder die Beschleunigung der Thrombozytenregeneration 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 $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-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.

Gesunde Spender vor allogener PBPC-Transplantation

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

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

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

Während der Behandlung mit Filgrastim wurde sehr häufig Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenzahl sollte daher engmaschig überwacht werden.

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

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

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

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

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

Bei normalen Spendern wurden nach Anwendung von G-CSF vorübergehende zytogenetische Veränderungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt.

Das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es wird jedoch empfohlen, dass das Apherese-Zentrum eine systematische Dokumentation und Nachbeobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornimmt, um die Überwachung der Langzeitsicherheit 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.

Bei gesunden Spendern wurde häufig über Dyspnoe und gelegentlich über andere pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, pulmonale Hämorrhagie, Lungeninfiltrate 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.

Empfänger 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 er-

höhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

SCN

Blutbild

Während der Behandlung mit Filgrastim wurde häufig Thrombozytopenie beobachtet. 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 SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild mit Differentialblutbild einschließlich Thrombozyten sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3%) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist unsicher. Ein Kollektiv von ca. 12% der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist 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.

Nach Gabe von Filgrastim wurden sehr häufig Splenomegalien sowie häufig Fälle von Milzrupturen beschrieben. Personen, die während der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.

Splenomegalie ist eine direkte Auswirkung der Behandlung mit Filgrastim. 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.

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

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

HIV-Infektion

Nach Gabe von Filgrastim wurden häufig Fälle von Splenomegalien beschrieben. Personen, die während der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.

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.E./Tag (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 der geplanten 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 myelosuppressiven Therapie 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.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Nach Gabe von G-CSFs wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

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

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.

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturgummi (ein Derivat von Latex [Kautschuk]), der Allergien auslösen kann .

Sonstige Bestandteile

Filgrastim HEXAL enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich 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

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte. Filgrastim hat im Tierversuch an Ratte und Kaninchen keine teratogenen Eigenschaften gezeigt. Beim Kaninchen wurde eine erhöhte Embryo-Letalität, nicht jedoch das Auftreten von Missbildungen beobachtet.

Bei Bestehen einer Schwangerschaft muss das mögliche Risiko der Anwendung von Filgrastim für den Föten gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die Anwendung von Filgrastim bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

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

Filgrastim hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankung waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen des Bewegungsapparates, die bei 10% der Patienten leicht bis mäßig und bei 3% der Patienten stark aus-

geprägt waren.
Fälle von Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) wurden ebenfalls beobachtet (siehe unten in Abschnitt c).
Bei Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Schmerzen des Bewegungsapparates. Leukozytose trat bei Spendern auf, und auch Thrombozytopenie nach Filgrastim und Leukapherese trat bei Spendern auf. Fälle von Splenomegalie und Milzruptur wurden ebenfalls gemeldet. Die Milzrupturen verliefen in einigen Fällen tödlich.
Bei Patienten mit SCN waren die häufigsten Nebenwirkungen, die Filgrastim zuzuschreiben sind, Knochenschmerzen, allgemeine Schmerzen des Bewegungsapparates und Splenomegalie.
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Leukämie traten bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie auf, die mit Filgrastim behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).
Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen haben, und bei gesunden Spendern, die sich einer Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterzogen haben, nach Behandlung mit Granulozytenkoloniestimulierenden Faktoren, gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) berichtet; siehe unten und Abschnitt 4.4.
In klinischen Studien bei Patienten mit HIV-Infektion waren die einzigen Nebenwirkungen, die durchgängig der Filgrastimgabe zugerechnet wurden, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen und Muskelschmerzen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 1. Krebspatienten

Systemorganklasse 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)***	***Sehr selten (<1/10.000)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Milzruptur[a] Splenomegalie[a, e] Sichelzellkrise[a]		
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit[a]	Graftversus-Host-Reaktion[b]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Serumharnsäure erhöht Laktatdehydrogenase erhöht Appetitlosigkeit[a]		Pseudogicht[a]		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[a]				
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Venenverschlusskrankheit[d] Flüssigkeitsverschiebungen Kapillarlecksyndrom[a]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen[a] Husten[a] Dyspnoe[a]	Hämoptyse[e]	Akutes Atemnotsyndrom[a] Ateminsuffizienz[a] Lungenödem[a] Interstitielle Lungenerkrankung[a] Lungeninfiltration[a] Lungenblutung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö[a] Erbrechen[a] Obstipation[a] Übelkeit[a]				
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phos-				

	phatase im Serum erhöht				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem[a] Alopezie[a]		Sweet-Syndrom Kutane Vaskulitis[a]		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates[c]		Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Miktionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie[a] Müdigkeit[a] Schleimhautentzündung[a]	Schmerzen im Brustraum[a]	Schmerzen[a]		

[a] Siehe unten
[b] Bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt c).
[c] z.B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen
[d] Fälle wurden aus der Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen beobachtet.
[e] Fälle wurden im Rahmen der klinischen Studien beobachtet.

Tabelle 2. Nebenwirkungen in klinischen Studien an gesunden Spendern, die sich einer PBPC-Mobilisierung unterziehen

Systemorganklasse 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)***	***Sehr selten (<1/10.000)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[a] Leukozytose[a]	Splenomegalie[a]	Milzruptur[a]		
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Laktatdehydrogenase erhöht	Hyperurikämie (Serumharnsäure erhöht)		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				
Gefäßerkrankungen			Kapillarlecksyndrom[a]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[a]	Lungenblutung Hämoptyse Lungeninfiltration Hypoxie		
Leber- und Gallenerkrankungen		Alkalische Phosphatase im Serum erhöht	Aspartatamino-transferase erhöht		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates*		Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis		

[a] Siehe unten
* z.B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

Tabelle 3. Nebenwirkungen in klinischen Studien an SCN-Patienten

Systemorganklasse 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)***	***Sehr selten (<1/10.000)***

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Splenomegalie[a] Anämie	Milzruptur[a] Thrombozyto-penie[a]			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie Blutzucker erniedrigt Laktatdehydrogenase erhöht				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö				
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Serum erhöht				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Kutane Vaskulitis Alopezie			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates* Gelenkschmerzen	Osteoporose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle			

[a] Siehe unten

* z.B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

Tabelle 4. Nebenwirkungen in klinischen Studien an HIV-Patienten

Systemorganklasse 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)***	***Sehr selten (<1/10.000)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Splenomegalie[a]			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates*				

[a] Siehe unten

* z.B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Krebspatienten

Nach den Ergebnissen randomisierter placebokontrollierter klinischer Studien erhöht Filgrastim nicht die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die durch die zytotoxische Chemotherapie bedingt sind.

Nebenwirkungen, die in diesen klinischen Studien unter Behandlung mit Filgrastim/Chemotherapie und mit

Placebo/Chemotherapie mit gleicher Häufigkeit beobachtet wurden, waren: Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Diarrhö, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schleimhautentzündung, Kopfschmerzen, Husten, Hautausschlag, Schmerzen im Brustraum, Asthenie, pharyngolaryngeale Schmerzen (oropharyngeale Schmerzen), Obstipation und Schmerzen.
In der Anwendungsbeobachtung ist bei Patienten, die mit Filgastrim behandelt wurden, kutane Vaskulitis beobachtet worden. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich" eingestuft.
Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile Dermatose) sind aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet worden. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich" eingestuft.
In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung sind pulmonale Nebenwirkungen aufgetreten, darunter interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration, in einigen Fällen mit Ateminsuffizienz oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS) mit potenziell tödlichem Ausgang im weiteren Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).
Nach Gabe von Filgrastim wurden gelegentlich Fälle von Splenomegalien und Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).
Unter Erst- oder Folgebehandlung mit Filgrastim sind in klinischen Studien und aus der Anwendungsbeobachtung Reaktionen vom Überempfindlichkeitstyp gemeldet worden, darunter Anaphylaxie, Exanthem, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie. Im Allgemeinen waren die Berichte nach intravenöser Gabe häufiger. In einigen Fällen traten diese Symptome bei erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Bei Patienten, die eine schwerwiegende allergische Reaktion auf Filgrastim zeigen, ist das Arzneimittel dauerhaft abzusetzen.
Aus der Anwendungsbeobachtung wurde in Einzelfällen bei Patienten mit Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich" eingestuft.
Bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, sind Fälle von Pseudogicht gemeldet worden. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich" eingestuft.

Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern

Bei gesunden Spendern und Patienten sind nach der Gabe von Filgrastim häufig Fälle von Splenomegalie, gelegentlich auch Fälle von Milzrupturen gemeldet worden, die jedoch im Allgemeinen asymptomatisch verliefen. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).
Pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, Lungenblutungen, Lungeninfiltration, Dyspnoe und Hypoxie) sind gemeldet worden (siehe Abschnitt 4.4).
Gelegentlich ist eine Verschlechterung arthritischer Symptome beobachtet worden. Leukozytose (Leukozytenzahl >50 × 10^9/l) trat bei 41% der Spender auf, vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <100 × 10^9/l) nach Filgrastim und Leukapherese bei 35% der Spender.

Bei Patienten mit SCN

Beobachtete Nebenwirkungen waren Splenomegalie, die in einer Minderzahl der Fälle progredient verlaufen kann, sowie Milzruptur und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).
Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Filgrastim assoziiert sind und typischerweise bei <2% der SCN-Patienten auftreten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Hepatomegalie, Arthralgie, Alopezie, Osteoporose und Exanthem.
Unter Langzeitanwendung bei SCN trat bei 2% der Patienten eine kutane Vaskulitis auf.

Bei Patienten mit HIV

Splenomegalie im Zusammenhang mit der Filgrastimtherapie wurde bei <3% der Patienten gemeldet. In allen Fällen war sie laut körperlicher Untersuchung leicht bis mäßig ausgeprägt, und der klinische Verlauf war unbedeutend; bei keinem Patienten wurde ein Hypersplenismus diagnostiziert oder eine Splenektomie vorgenommen. Da Splenomegalie bei Patienten mit HIV-Infektion häufig auftritt und in unterschiedlichen Schweregraden bei den meisten AIDS-Patienten vorliegt, ist ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim nicht geklärt.

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse klinischer Studien bei Kindern und Jugendlichen deuten darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen unter zytotoxischer Chemotherapie vergleichbar sind wie bei Erwachsenen und dass somit keine altersspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim bestehen. Die einzige durchgängig gemeldete Nebenwirkung waren Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich mit der Erfahrung bei der erwachsenen Population deckt.
Zur weitergehenden Beurteilung der Anwendung von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine generellen Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Erwachsenen (>18 Jahre) unter zytotoxischer Chemotherapie beobachtet, und auch die klinische Erfahrung hat keinen Hinweis auf solche Unterschiede ergeben. Zur Beurteilung der Anwendung von Filgrastim bei älteren Patienten in den anderen zugelassenen Indikationen von

Filgastrim liegen keine ausreichenden Daten vor.

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine Langzeitbehandlung mit Filgrastim erhielten, wurden Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose gemeldet. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Häufig“ eingestuft.

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

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt. Das Absetzen der Filgrastimtherapie bewirkt in der Regel einen Rückgang der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten um 50% in 1 – 2 Tagen und die Rückkehr auf normale Werte in 1 – 7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Filgrastim HEXAL ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/verfügbar.

Der humane G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Filgrastim HEXAL, 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 – 2 Tagen wieder auf ca. die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 1 – 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 Fieberdauer 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 chronischer-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse 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) für GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation

Publikation	***Zeitraum der Studie***	***N***	***Akute Grad II – IV GvHD***	***Chronische GvHD***	***TRM***
Metaanalyse (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

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

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

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 - 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 1 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von ≥4 x 10^6 $CD34^+$-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Die Anwendung von Filgrastim bei Kindern oder Erwachsenen mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der ANC 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 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Randomisierte, doppelt verblindete Crossover-Studien mit Einmal- und Mehrfachgaben an 204 gesunden Probanden zeigten, dass das pharmakokinetische Profil von Filgrastim HEXAL dem des Referenzpräparats nach subkutaner und intravenöser Anwendung vergleichbar war.

Resorption

Nach subkutaner Einzelgabe von 0,5 Mio.E./kg (5 µg/kg) trat die maximale Serumkonzentration nach einer t_{max} von 4,5 ± 0,9 Stunden ein (Mittelwert ± Standardabweichung [SD]).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt etwa 150 ml/kg. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 - 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

Elimination

Die mediane Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Filgrastim aus dem Serum bewegt sich nach subkutaner Einzelgabe in einem Bereich zwischen 2,7 Stunden (1,0 Mio.E./kg, 10 µg/kg) und 5,7 Stunden (0,25 Mio.E./kg, 2,5 µg/kg) und steigt nach 7-tägiger Behandlung auf 8,5 – 14 Stunden an.

Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine relevanten präklinischen Daten, zusätzlich zu denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) beschrieben wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glutaminsäure
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Filgrastim HEXAL darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung 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, sofern es nicht in Glucoselösung 50 mg/ml (5%) verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2°C bis 8°C für 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 über-

schreiten 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).

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

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig bis zu 72 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ I Glas) mit Injektionsnadel (rostfreier Stahl), mit oder ohne Nadelschutzsystem, mit 0,5 ml Lösung. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Packungsgrößen mit 1, 3, 5 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Eine versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Filgrastim.

Filgrastim HEXAL enthält kein Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Filgrastim HEXAL-Spritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verdünnung vor der Anwendung (optional)

Filgrastim HEXAL kann bei Bedarf mit Glucoselösung 50 mg/ml (5%) verdünnt werden.

Verdünnungen auf eine Konzentration von <0,2 Mio.E./ml (2 µg/ml) werden grundsätzlich nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen <1,5 Mio.E./ml (15 µg/ml) erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.

Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20%) Albuminlösung vom Menschen verabreicht werden.

Nach Verdünnung in einer Glucoselösung 50 mg/ml (5%) ist Filgrastim mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Kopolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/496/005-008, 013-016

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. Februar 2009 /13. November 2013

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.