

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Grastofil ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Grastofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

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

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

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

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis von Grastofil zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 Mikrogramm/kg/Tag). Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von < 0,5 x 10⁹/l auf > 5,0 x 10⁹/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Grastofil zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung

Grastofil kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder subkutane Injektion, für die Infusion nach Verdünnen in 20 ml 5%iger Glucose-Lösung, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Grastofil zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie

Grastofil sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Dosierung

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Grastofil in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 Mikrogramm/kg/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um 4 x 10⁶ CD34⁺-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Grastofil sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

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

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

Einstellung der Dosis: Grastofil sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von $> 1,5 \times 10^9/l$ erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrechtzuerhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9/l$ und $10 \times 10^9/l$ zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97% der Patienten auf Dosen bis einschließlich 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

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

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

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte:

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

Art der Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche mit SCN oder mit malignen Erkrankungen

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für alle Anwendungsgebiete

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Filgrastim darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Filgrastim oder Pegfilgrastim angewendet werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSFs wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein

akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

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

Kapillarlecksyndrom

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

Splenomegalie und Milzruptur

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

Malignes Zellwachstum

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

Myelodysplasie oder chronisch-myeloische Leukämie

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

Akute myeloische Leukämie

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

Thrombozytopenie

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

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 Mikrogramm/kg/Tag) wurde bei weniger als 5% der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100 x 10⁹/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige

Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs $50 \times 10^9/l$ übersteigen. Beim Einsatz zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $> 70 \times 10^9/l$ steigt.

Immunogenität

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

Aortitis

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Sichelzell-Anlage und Sichelzellanämie

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

Osteoporose

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

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

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

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

Wirkung einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

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

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

Mobilisierung

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

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Arzneimitteln

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

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

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34⁺-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der

verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorübergehende zytogenetische Anomalien wurden bei gesunden Spendern nach der Anwendung von G-CSFs beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass die Apherese-Zentren eine systematische Erfassung und Beobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornehmen, um die Überwachung der Langzeitsicherheit sicherzustellen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

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

Blutbild

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Hämaturie trat häufig auf und bei einigen Patienten kam es zu Proteinurie. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

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

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Medikationen

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

Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

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

Alle Patienten

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es wurde bei einem hohen Mehrfachen der klinischen Expositionen und mit gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz einer embryonalen Letalität bei Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen

werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Filgrastim verzichtet werden soll / die Behandlung mit Filgrastim zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Infektion der Harnwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie ^e	Splenomegalie ^a Erniedrigte Hämoglobinwert ^e	Leukozytose ^a	Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit -krise
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a GvHD ^b	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit ^a Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	Hyperurikämie Erhöhte Blutharnsäurewerte	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^a	Schwindel Hypästhesie Parästhesie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverschlusskrankheit ^d	Kapillarlecksyndrom ^a Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten ^a Oropharyngealer Schmerz ^{a,e} Epistaxis	Akutes Atemnotsyndrom ^a Atemfehlfunktion ^a Lungenödem ^a Pulmonale Hämorrhagie Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a Hypoxie	
Erkrankungen	Durchfall ^{a,e}	Orale Schmerzen		

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen ^{a,e} Übelkeit ^a	Verstopfung ^e		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatomegalie Erhöhte alkalische Phosphatase	Erhöhte Aspartataminotransferase Erhöhte γ -Glutamyl-Transferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ^a	Ausschlag ^a Erythem	Makulopapulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskeletale Schmerzen ^c	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Verminderte Knochendichte Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Harnabnormalitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ^a Schleimhautentzündung ^a Pyrexie	Brustschmerzen ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Allgemeines Unwohlsein ^e Peripheres Ödem ^e	Reaktion an der Einstichstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion ^e		

^asiehe Abschnitt: Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu Atemstillstand oder akutem Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

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

Kapillarlecksyndrom

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

Kutane Vaskulitis

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

Leukozytose

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

Sweet-Syndrom

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

Pseudogicht (Chondrocalcinose Pyrophosphat)

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

GvHD

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche mit SCN

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

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

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

^aDie Analyse beinhaltet Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

^bDie Analyse beinhaltet Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

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

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

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten (Kinder oder Erwachsene) mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg

der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren und Anstiege der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung umfassten. Diese Änderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

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

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

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

Filgrastim hatte keine zu beobachtende Wirkung auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Sollte Grastofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über mehr als 24 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Grastofil nicht verwendet werden.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl an der Spitze und einer Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche) auf dem Spritzenzylinder. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (Latex, siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packungsgrößen: Faltschachteln mit 1 oder 5 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Oktober 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Grastofil ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Grastofil ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

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

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

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

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis von Grastofil zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 Mikrogramm/kg/Tag). Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von < 0,5 x 10⁹/l auf > 5,0 x 10⁹/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Grastofil zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei alleiniger Anwendung:

Grastofil kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder subkutane Injektion, für die Infusion nach Verdünnen in 20 ml 5%iger Glucose-Lösung, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Grastofil zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Grastofil sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Dosierung

Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern sollte Grastofil in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 Mikrogramm/kg/Tag) an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet

werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und – wenn notwendig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um 4×10^6 CD34⁺-Zellen pro kg KG des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Grastofil sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

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

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

Einstellung der Dosis: Grastofil sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von $> 1,5 \times 10^9/l$ erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrechtzuerhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die mittlere Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9/l$ und $10 \times 10^9/l$ zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97% der Patienten auf Dosen bis einschließlich 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 2,4 Mio.E./kg/Tag (24 Mikrogramm/kg/Tag) ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

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

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

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte:

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E./Tag (300 Mikrogramm/Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert $> 2,0 \times 10^9/l$ zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E./Tag (300 Mikrogramm/Tag) an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine

Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von $> 2,0 \times 10^9/l$ beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von $> 2,0 \times 10^9/l$ kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit schweren Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche mit SCN oder mit malignen Erkrankungen

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für alle Anwendungsgebiete

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Filgrastim darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Filgrastim oder Pegfilgrastim angewendet werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

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

Glomerulonephritis

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

Kapillarlecksyndrom

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

Splenomegalie und Milzruptur

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

Malignes Zellwachstum

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

Myelodysplasie oder chronisch-myeloische Leukämie

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

Akute myeloische Leukämie

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

Thrombozytopenie

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

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 Mikrogramm/kg/Tag) wurde bei weniger als 5% der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von $100 \times 10^9/l$ 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 $50 \times 10^9/l$ übersteigen. Beim Einsatz zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $> 70 \times 10^9/l$ steigt.

Immunogenität

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

Aortitis

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Sichelzell-Anlage und Sichelzellanämie

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

Osteoporose

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

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

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

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

Wirkung einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

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

Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

Mobilisierung

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

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Arzneimitteln

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

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

sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorübergehende zytogenetische Anomalien wurden bei gesunden Spendern nach der Anwendung von G-CSFs beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass die Apherese-Zentren eine systematische Erfassung und Beobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornehmen, um die Überwachung der Langzeitsicherheit sicherzustellen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

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

Blutbild

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

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

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Hämaturie trat häufig auf und bei einigen Patienten kam es zu Proteinurie. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

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

bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Medikationen

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

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

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

Alle Patienten

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es wurde bei einem hohen Mehrfachen der klinischen Expositionen und mit gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz einer embryonalen Letalität bei Kaninchen beobachtet (siehe

Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Infektion der Harnwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^e Anämie ^e	Splenomegalie ^a Erniedrigte Hämoglobinwerte ^e	Leukozytose ^a	Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit -krise
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a GvHD ^b	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit ^a Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	Hyperurikämie Erhöhte Blutharnsäurewerte	Erniedrigter Blutzucker Pseudogicht ^a (Chondrocalcinose Pyrophosphat) Flüssigkeitsvolumenstörung
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^a	Schwindel Hypästhesie Parästhesie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverschlusskrankheit ^d	Kapillarlecksyndrom ^a Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten ^a Oropharyngealer Schmerz ^{a,e} Epistaxis	Akutes Atemnotsyndrom ^a Atemfunktionsstörung ^a Lungenödem ^a Pulmonale Hämorrhagie Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a	

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
			Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall ^{a,e} Erbrechen ^{a,e} Übelkeit ^a	Orale Schmerzen Verstopfung ^e		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatomegalie Erhöhte alkalische Phosphatase	Erhöhte Aspartataminotransferase Erhöhte γ -Glutamyl-Transferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ^a	Ausschlag ^a Erythem	Makulopapulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskeletale Schmerzen ^c	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Verminderte Knochendichte Verschlimmerung von rheumatoider Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Harnabnormalitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ^a Schleimhautentzündung ^a Pyrexie	Brustschmerzen ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Allgemeines Unwohlsein ^e Peripheres Ödem ^e	Reaktion an der Einstichstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion ^e		

^asiehe Abschnitt: Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu Atemstillstand oder akutem Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) führten, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

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

Kapillarlecksyndrom

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

Kutane Vaskulitis

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

Leukozytose

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

Sweet-Syndrom

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

Pseudogicht (Chondrocalcinose Pyrophosphat)

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

GvHD

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche mit SCN

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Die Behandlung mit Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutstammzellen können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von peripheren Blutstammzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter peripherer Blutstammzellen zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

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

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

^aDie Analyse beinhaltet Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

^bDie Analyse beinhaltet Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

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

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

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten (Kinder oder Erwachsene) mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg

der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren und Anstiege der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung umfassten. Diese Änderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

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

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

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

Filgrastim hatte keine zu beobachtende Wirkung auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Sollte Grastofil versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates. Wurde es Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts über mehr als 24 Stunden ausgesetzt oder mehr als einmal eingefroren, darf Grastofil nicht verwendet werden.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit einer fest fixierten Nadel aus Edelstahl an der Spitze und einer Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche) auf dem Spritzenzylinder. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (Latex, siehe Abschnitt 4.4). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packungsgrößen: Faltschachteln mit 1 oder 5 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Oktober 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indien

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99%, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Fertigspritze (0,5 ml)

5 Fertigspritzen (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht schütteln.
Subkutane und intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Eine verdünnte Grastofil-Infusionslösung sollte innerhalb von 24 Stunden angewendet werden, wenn sie bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/877/001 1 Fertigspritze
EU/1/13/877/002 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. -B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Grastofil 30 Mio.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Grastofil 30 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Filgrastim
s.c./i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99%, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Fertigspritze (0,5 ml)

5 Fertigspritzen (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht schütteln.
Subkutane und intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/877/003 1 Fertigspritze
EU/1/13/877/004 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. -B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Grastofil 48 Mio.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Grastofil 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Filgrastim
s.c./i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Grastofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?
3. Wie ist Grastofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Grastofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Grastofil und wofür wird es angewendet?

Was ist Grastofil?

Grastofil enthält den Wirkstoff Filgrastim. Grastofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Grastofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Filgrastim regt das Knochenmark (das Gewebe, in dem neue Blutzellen gebildet werden) an, mehr weiße Blutkörperchen zu produzieren, die helfen, Infektionen zu bekämpfen.

Wofür wird Grastofil angewendet?

Ihr Arzt hat Ihnen Grastofil verschrieben, das zur Behandlung von Neutropenie angewendet wird, einer Erkrankung, bei der der Körper zu wenig Neutrophile bildet. Bei der Neutropenie kann es sich um eine langjährige Erkrankung handeln, bei der Ihr Körper nicht genügend Neutrophile bildet, oder sie kann durch Arzneimittel verursacht werden, die zur Krebsbehandlung angewendet werden. In einigen Fällen bildet Ihr Körper möglicherweise ausreichend Neutrophile, aber im Rahmen Ihrer Krebsbehandlung möchte Ihr Arzt eventuell die Anzahl bestimmter Blutzellen (CD34-Zellen) erhöhen und diese dann entnehmen. Die Zellen werden mittels eines Vorgangs entnommen, der als Apherese bezeichnet wird. Diese entnommenen Zellen werden Ihnen wieder verabreicht, nachdem Sie sehr hohe Dosen der Krebsbehandlung erhalten haben, damit sich die Anzahl Ihrer Blutzellen schneller normalisiert. Ihr Arzt teilt Ihnen mit, weshalb Sie mit Grastofil behandelt werden.

Grastofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu vermindern;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?

Grastofil darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Grastofil anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung, **wenn Sie an folgenden Krankheiten leiden:**

- Osteoporose (Knochenerkrankung),
- Sichelzellanämie, da Filgrastim Sichelzellkrisen verursachen kann.

Bitte sprechen Sie während der Behandlung mit Grastofil unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- plötzliche Anzeichen einer Allergie wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut, Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen haben, da dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein können (Überempfindlichkeit).
- Schwellungen in Gesicht oder Knöcheln, Blut im Urin oder braun verfärbten Urin feststellen oder bemerken, dass Sie weniger als üblich urinieren (Glomerulonephritis).
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder an der Spitze der linken Schulter bekommen (dies können Symptome einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) oder möglicherweise eines Milzrisses sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken (dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein).

Bei Krebspatienten und gesunden Spendern wurde in seltenen Fällen eine Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens auf die Filgrastim-Behandlung wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise engmaschig kontrollieren, siehe Abschnitt 4 der Packungsbeilage. Wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, kann das Risiko einer Krebserkrankung des Blutes (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]) bestehen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken für eine Krebserkrankung des Blutes und die Durchführung bestimmter Tests sprechen. Wenn Sie eine Krebserkrankung des Blutes entwickeln oder es wahrscheinlich ist, dass Sie eine solche Erkrankung entwickeln, sollten Sie Grastofil nicht anwenden, es sei denn, Sie werden von Ihrem Arzt dazu angewiesen.

Wenn Sie Stammzellen spenden, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutzellen stimulieren

Grastofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutzellen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer das exakte Arzneimittel, das Sie anwenden, dokumentieren.

Anwendung von Grastofil zusammen mit anderen Arzneimitteln

Sie dürfen Grastofil nicht innerhalb von 24 Stunden vor der Chemotherapie und 24 Stunden nach der Chemotherapie erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Grastofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie

- schwanger sind oder stillen,
- vermuten, schwanger zu sein, oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sollten Sie während der Behandlung mit Grastofil schwanger werden, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Solange Ihr Arzt nichts Gegenteiliges sagt, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Grastofil anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Grastofil kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Verabreichung von Grastofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Grastofil enthält Sorbitol

Grastofil enthält 50 mg Sorbitol pro ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Grastofil enthält Natrium

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

Grastofil Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latex-Derivat), der eine allergische Reaktion hervorrufen kann.

3. Wie ist Grastofil anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Grastofil hängt von Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Grastofil Sie anwenden sollen.

Dosierung

Grastofil bei Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen) in Verbindung mit einer Chemotherapie

Die übliche Dosis beträgt täglich 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht. Wenn Sie beispielsweise 60 Kilogramm wiegen, ist Ihre tägliche Dosis 30 Millionen Einheiten (300 Mikrogramm). Die Dauer Ihrer Behandlung mit Grastofil erstreckt sich normalerweise über etwa 14 Tage. Bei einigen Krankheitsarten kann jedoch eine längere Behandlung von bis zu ca. einem Monat erforderlich sein.

Grastofil bei Knochenmarktransplantation

Die übliche Anfangsdosis beträgt 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag in Form einer Infusion. Damit wird Ihre tägliche Dosis, wenn Sie zum Beispiel 60 Kilogramm wiegen, 60 Millionen Einheiten (600 Mikrogramm) betragen. Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Grastofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihrer Knochenmarktransplantation bekommen. Anschließend führt Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durch, um festzustellen, wie gut die Behandlung wirkt und wie lange sie fortgeführt werden sollte.

Grastofil bei schwerer chronischer Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen)

Die übliche Anfangsdosis beträgt zwischen 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) und 1,2 Millionen Einheiten (12 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht täglich als einmalige Gabe oder verteilt auf mehrere Gaben. Anschließend wird Ihr Arzt möglicherweise Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie gut die Behandlung mit Grastofil wirkt und welche Dosis für Sie am besten geeignet ist. Bei Neutropenie ist eine Langzeit-Behandlung mit Grastofil erforderlich.

Grastofil bei Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen) bei Patienten mit HIV-Infektion

Die übliche Anfangsdosis beträgt zwischen 0,1 Millionen Einheiten (1 Mikrogramm) und 0,4 Millionen Einheiten (4 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Ihr Arzt wird möglicherweise in regelmäßigen Abständen Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie gut die Behandlung mit Grastofil wirkt. Wenn sich die Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut normalisiert hat, kann es gegebenenfalls möglich werden, die Anwendungshäufigkeit auf weniger als einmal pro Tag zu reduzieren. Um die Anzahl an weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut auf einem normalen Wert zu halten, kann eine Langzeit-Behandlung mit Grastofil erforderlich sein.

Grastofil bei Transplantation peripherer Blutstammzellen (aus dem Blut gewonnene Stammzellen zum Zweck einer Knochenmarktransplantation)

Wenn Sie Stammzellen für sich selbst spenden, liegt die übliche Dosis bei 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) bis 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung mit Grastofil wird über etwa 2 Wochen durchgeführt. Ihr Arzt wird Ihr Blut kontrollieren, um den besten Zeitpunkt für die Gewinnung der Stammzellen zu bestimmen.

Wenn Sie Stammzellen für eine andere Person spenden, liegt die übliche Dosis bei 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) je Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung mit Grastofil wird über 4 bis 5 Tage durchgeführt. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um den besten Zeitpunkt für die Gewinnung der Stammzellen zu ermitteln.

Wie Grastofil gegeben wird

Grastofil wird üblicherweise als tägliche Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut gegeben. Dies wird als subkutane Injektion bezeichnet. Grastofil kann auch als tägliche langsame Injektion in die Vene angewendet werden. Dies wird als intravenöse Infusion bezeichnet.

Wenn Sie dieses Arzneimittel als subkutane Injektion erhalten, wird Ihr Arzt möglicherweise vorschlagen, dass Sie lernen, sich die Injektionen selbst zu geben. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen dies erklären (siehe unten „Informationen zur Injektion von Grastofil“). Versuchen Sie nicht, das Arzneimittel selbst zu spritzen, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind. Einige der Informationen, die Sie benötigen, finden sich am Ende dieser Gebrauchsinformation, allerdings erfordert eine korrekte Behandlung Ihrer Erkrankung eine enge und beständige Zusammenarbeit mit Ihrem Arzt.

Wie lange müssen Sie Grastofil anwenden?

Sie werden Grastofil so lange anwenden müssen, bis die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen im normalen Bereich ist. Es finden regelmäßige Blutuntersuchungen statt, um die Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper zu überwachen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Grastofil anwenden müssen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Grastofil wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angewendet, die eine Chemotherapie erhalten oder an einer deutlich verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Informationen zur Injektion von Grastofil

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Grastofil selbst spritzen können.

Wichtig: Versuchen Sie nicht sich selbst zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischem Fachpersonal entsprechend geschult worden sind.

Grastofil wird in das Gewebe direkt unter der Haut gespritzt. Eine solche Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet.

Notwendige Ausstattung

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- eine neue Grastofil-Fertigspritze und
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel.

Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Grastofil-Injektion gebe?

1. Nehmen Sie die Spritze aus dem Kühlschrank. Die Injektion wird angenehmer, wenn Sie die Spritze 30 Minuten bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) liegen lassen oder indem Sie sie einige Minuten in der Hand halten. Wärmen Sie Grastofil keinesfalls auf eine andere Weise auf (beispielsweise nicht im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser erwärmen).
2. Schütteln Sie die Fertigspritze nicht.
3. Entfernen Sie nicht die Nadelkappe von der Spritze, bevor Sie bereit sind, sich zu spritzen.
4. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
5. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete und saubere Oberfläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.

Wie bereite ich die Grastofil-Injektion vor?

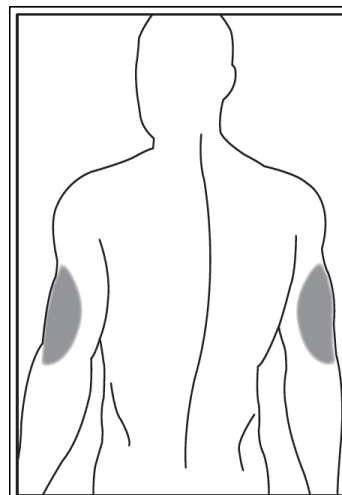
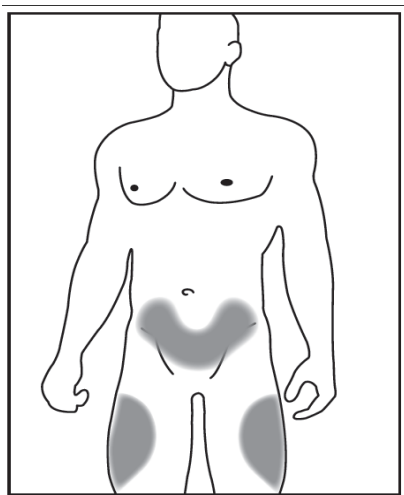
Bevor Sie sich Grastofil spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Um ein Verbiegen der Nadel zu vermeiden, ziehen Sie vorsichtig die Kappe von der Nadel, ohne diese zu drehen.
2. Berühren Sie die Nadel nicht und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze.
3. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich. Die Grastofil-Spritze weist auf dem Spritzenzylinder eine Skala auf. Halten Sie die Spritze senkrecht mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Kolben langsam bis zu der Zahl (Angabe in ml) herunter, die der von Ihrem Arzt verordneten Grastofil-Dosis entspricht.
5. Nun können Sie die Fertigspritze benutzen.

Wohin soll ich Grastofil spritzen?

Am besten eignen sich der obere Oberschenkelbereich und die Bauchregion. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

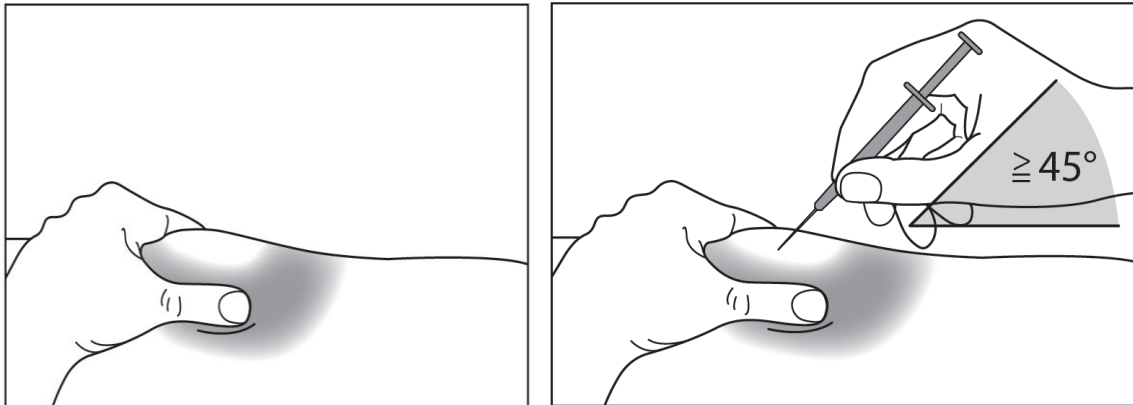
Sie sollten die Injektionsstelle wechseln, wenn Sie feststellen, dass der Injektionsbereich rot oder wund ist.



Wie spritze ich mich selbst?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie mit der Nadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
3. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und setzen Sie sie an

- einer anderen Stelle wieder ein.
4. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei die Hautpartie so lange fest, bis die Spritze leer ist.
 5. Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los. Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen.
 6. Wenn Sie einen Blutfleck bemerken, können Sie diesen mit einem Wattebausch oder einem Papiertuch abtupfen. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls erforderlich, können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.
 7. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Sie dürfen kein Grastofil verwenden, das in der Spritze zurückgeblieben ist.



Bitte beachten Sie: Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal um Hilfe und Rat zu bitten.

Wenn Sie eine größere Menge von Grastofil angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Grastofil angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Grastofil vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion ausgelassen haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung und fragen Sie ihn, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung **sofort**, wenn:

- Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.

- Sie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Glomerulonephritis) feststellen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die Filgrastim erhielten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen Ihres Gesichtes oder an Ihren Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst.
- wenn Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:
 - Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Symptome bemerken:
 - Fieber, Schüttelfrost oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen, sowie feucht-kalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

- Sie linksseitige Oberbauchschmerzen (abdominale Schmerzen), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen an der Spitze der Schulter verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Grastofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskeletale Schmerzen), die mit einem Standard Schmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein.

Bei gesunden Stammzellenspendern können ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit Ihrer Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Fieber (Pyrexie)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)

- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderung der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung des transplantierten Knochenmarks (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lungen, die nicht so funktionieren wie sie sollten, was Atemnotbeschwerden verursacht (Lungenversagen)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonales Ödem)
- Entzündung der Lungen (interstitielle Lungenerkrankung)
- Krankhaft veränderte Röntgenbefunde der Lungen (Lungeninfiltrate)
- Blut in der Lunge (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Heftiger Schmerz in den Knochen, in der Brust, im Darm oder in den Gelenken (Sichelzellanämie mit -krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)

- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal auch im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Grastofil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Grastofil kann aus dem Kühlschrank genommen und einmal für bis zu maximal 15 Tage innerhalb des angegebenen Verfalldatums bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden. Nachdem Grastofil bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Grastofil-Spritzen, die länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks gelagert wurden, dürfen nicht verwendet werden und sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Grastofil enthält

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jeder ml Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [μg]) Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (300 μg) Filgrastim in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99%, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?“.

Wie Grastofil aussieht und Inhalt der Packung

Grastofil ist eine klare, farblose Injektions- oder Infusionslösung. Es liegt in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel vor. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Grastofil ist in Packungen mit 1 und 5 Fertigspritzen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ:+30/2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

STADA Poland Sp. z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im: MM.JJJJ

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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

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

Bei Patienten, die mit Filgrastim, das in einer Konzentration < 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml verdünnt wurde, behandelt werden, sollte Humanserumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten komplette Dosen von Filgrastim unter 30 Mio.E. (300 µg) mit 0,2 ml einer 20%igen Humanalbumin-Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Grastofil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?
3. Wie ist Grastofil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Grastofil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Grastofil und wofür wird es angewendet?

Was ist Grastofil?

Grastofil enthält den Wirkstoff Filgrastim. Grastofil ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, welche Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind bestimmte Eiweiße, die normalerweise im Körper gebildet werden. Zur Verwendung als Arzneimittel können sie auch biotechnologisch hergestellt werden. Die Wirkung von Grastofil beruht darauf, dass es das Knochenmark anregt, mehr weiße Blutkörperchen zu bilden.

Eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann aus verschiedenen Gründen auftreten und führt dazu, dass Ihr Körper Infektionen schlechter bekämpfen kann. Filgrastim regt das Knochenmark (das Gewebe, in dem neue Blutzellen gebildet werden) an, mehr weiße Blutkörperchen zu produzieren, die helfen, Infektionen zu bekämpfen.

Wofür wird Grastofil angewendet?

Ihr Arzt hat Ihnen Grastofil verschrieben, das zur Behandlung von Neutropenie angewendet wird, einer Erkrankung, bei der der Körper zu wenig Neutrophile bildet. Bei der Neutropenie kann es sich um eine langjährige Erkrankung handeln, bei der Ihr Körper nicht genügend Neutrophile bildet, oder sie kann durch Arzneimittel verursacht werden, die zur Krebsbehandlung angewendet werden. In einigen Fällen bildet Ihr Körper möglicherweise ausreichend Neutrophile, aber im Rahmen Ihrer Krebsbehandlung möchte Ihr Arzt eventuell die Anzahl bestimmter Blutzellen (CD34-Zellen) erhöhen und diese dann entnehmen. Die Zellen werden mittels eines Vorgangs entnommen, der als Apherese bezeichnet wird. Diese entnommenen Zellen werden Ihnen wieder verabreicht, nachdem Sie sehr hohe Dosen der Krebsbehandlung erhalten haben, damit sich die Anzahl Ihrer Blutzellen schneller normalisiert. Ihr Arzt teilt Ihnen mit, weshalb Sie mit Grastofil behandelt werden.

Grastofil kann angewendet werden:

- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach der Behandlung mit Chemotherapie, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- zur Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, mit dem Ziel, Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, mit dem Ziel, das Risiko von Infektionen zu vermindern;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie zur Stimulation der Bildung von Stammzellen im Knochenmark, welche gesammelt und nach der Behandlung wieder zurückübertragen werden können. Diese Zellen können von Ihnen oder einem Spender entnommen werden. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bilden Blutzellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?

Grastofil darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Grastofil anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung, **wenn Sie an folgenden Krankheiten leiden:**

- Osteoporose (Knochenerkrankung),
- Sichelzellanämie, da Filgrastim Sichelzellkrisen verursachen kann.

Bitte sprechen Sie während der Behandlung mit Grastofil unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- plötzliche Anzeichen einer Allergie wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut, Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen haben, da dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein können (Überempfindlichkeit).
- Schwellungen in Gesicht oder Knöcheln, Blut im Urin oder braun verfärbten Urin feststellen oder bemerken, dass Sie weniger als üblich urinieren (Glomerulonephritis).
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder an der Spitze der linken Schulter bekommen (dies können Symptome einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) oder möglicherweise eines Milzrisses sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken (dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein).

Bei Krebspatienten und gesunden Spendern wurde in seltenen Fällen eine Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust oder einen Rückgang des Ansprechens auf die Filgrastim-Behandlung wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise engmaschig kontrollieren, siehe Abschnitt 4 der Packungsbeilage. Wenn Sie an schwerer chronischer Neutropenie leiden, kann das Risiko einer Krebserkrankung des Blutes (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]) bestehen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken für eine Krebserkrankung des Blutes und die Durchführung bestimmter Tests sprechen. Wenn Sie eine Krebserkrankung des Blutes entwickeln oder es wahrscheinlich ist, dass Sie eine solche Erkrankung entwickeln, sollten Sie Grastofil nicht anwenden, es sei denn, Sie werden von Ihrem Arzt dazu angewiesen.

Wenn Sie Stammzellen spenden, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln erforderlich, die die weißen Blutzellen stimulieren.

Grastofil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion von weißen Blutzellen stimulieren. Ihr Arzt sollte immer das exakte Arzneimittel, das Sie anwenden, dokumentieren.

Anwendung von Grastofil zusammen mit anderen Arzneimitteln

Sie dürfen Grastofil nicht innerhalb von 24 Stunden vor der Chemotherapie und 24 Stunden nach der Chemotherapie erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Grastofil wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie

- schwanger sind oder stillen,
- vermuten, schwanger zu sein, oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sollten Sie während der Behandlung mit Grastofil schwanger werden, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Solange Ihr Arzt nichts Gegenteiliges sagt, müssen Sie das Stillen beenden, wenn Sie Grastofil anwenden.

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Grastofil kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten und zu sehen, wie Sie sich nach der Verabreichung von Grastofil fühlen, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Grastofil enthält Sorbitol

Grastofil enthält 50 mg Sorbitol pro ml. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Grastofil enthält Natrium

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

„natriumfrei“.

Grastofil Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latex-Derivat), der eine allergische Reaktion hervorrufen kann.

3. Wie ist Grastofil anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Grastofil hängt von Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Grastofil Sie anwenden sollen.

Dosierung

Grastofil bei Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen) in Verbindung mit einer Chemotherapie

Die übliche Dosis beträgt täglich 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht. Wenn Sie beispielsweise 60 Kilogramm wiegen, ist Ihre tägliche Dosis 30 Millionen Einheiten (300 Mikrogramm). Die Dauer Ihrer Behandlung mit Grastofil erstreckt sich normalerweise über etwa 14 Tage. Bei einigen Krankheitsarten kann jedoch eine längere Behandlung von bis zu ca. einem Monat erforderlich sein.

Grastofil bei Knochenmarktransplantation

Die übliche Anfangsdosis beträgt 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag in Form einer Infusion. Damit wird Ihre tägliche Dosis, wenn Sie zum Beispiel 60 Kilogramm wiegen, 60 Millionen Einheiten (600 Mikrogramm) betragen. Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Grastofil frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihrer Knochenmarktransplantation bekommen. Anschließend führt Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durch, um festzustellen, wie gut die Behandlung wirkt und wie lange sie fortgeführt werden sollte.

Grastofil bei schwerer chronischer Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen)

Die übliche Anfangsdosis beträgt zwischen 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) und 1,2 Millionen Einheiten (12 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht täglich als einmalige Gabe oder verteilt auf mehrere Gaben. Anschließend wird Ihr Arzt möglicherweise Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie gut die Behandlung mit Grastofil wirkt und welche Dosis für Sie am besten geeignet ist. Bei Neutropenie ist eine Langzeit-Behandlung mit Grastofil erforderlich.

Grastofil bei Neutropenie (geringe Anzahl eines bestimmten Typs der weißen Blutkörperchen) bei Patienten mit HIV-Infektion

Die übliche Anfangsdosis beträgt zwischen 0,1 Millionen Einheiten (1 Mikrogramm) und 0,4 Millionen Einheiten (4 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Ihr Arzt wird möglicherweise in regelmäßigen Abständen Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie gut die Behandlung mit Grastofil wirkt. Wenn sich die Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut normalisiert hat, kann es gegebenenfalls möglich werden, die Anwendungshäufigkeit auf weniger als einmal pro Tag zu reduzieren. Um die Anzahl an weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut auf einem normalen Wert zu halten, kann eine Langzeit-Behandlung mit Grastofil erforderlich sein.

Grastofil bei Transplantation peripherer Blutstammzellen (aus dem Blut gewonnene Stammzellen zum Zweck einer Knochenmarktransplantation)

Wenn Sie Stammzellen für sich selbst spenden, liegt die übliche Dosis bei 0,5 Millionen Einheiten (5 Mikrogramm) bis 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung mit Grastofil wird über etwa 2 Wochen durchgeführt. Ihr Arzt wird Ihr Blut kontrollieren, um den besten Zeitpunkt für die Gewinnung der Stammzellen zu bestimmen.

Wenn Sie Stammzellen für eine andere Person spenden, liegt die übliche Dosis bei 1 Million Einheiten (10 Mikrogramm) je Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung mit Grastofil wird über 4 bis 5 Tage durchgeführt. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um den besten Zeitpunkt für die Gewinnung der Stammzellen zu ermitteln.

Wie Grastofil gegeben wird

Grastofil wird üblicherweise als tägliche Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut gegeben. Dies wird als subkutane Injektion bezeichnet. Grastofil kann auch als tägliche langsame Injektion in die Vene angewendet werden. Dies wird als intravenöse Infusion bezeichnet.

Wenn Sie dieses Arzneimittel als subkutane Injektion erhalten, wird Ihr Arzt möglicherweise vorschlagen, dass Sie lernen, sich die Injektionen selbst zu geben. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen dies erklären (siehe unten „Informationen zur Injektion von Grastofil“). Versuchen Sie nicht, das Arzneimittel selbst zu spritzen, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind. Einige der Informationen, die Sie benötigen, finden sich am Ende dieser Gebrauchsinformation, allerdings erfordert eine korrekte Behandlung Ihrer Erkrankung eine enge und beständige Zusammenarbeit mit Ihrem Arzt.

Wie lange müssen Sie Grastofil anwenden?

Sie werden Grastofil so lange anwenden müssen, bis die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen im normalen Bereich ist. Es finden regelmäßige Blutuntersuchungen statt, um die Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper zu überwachen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Grastofil anwenden müssen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Grastofil wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angewendet, die eine Chemotherapie erhalten oder an einer deutlich verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Informationen zur Injektion von Grastofil

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Grastofil selbst spritzen können.

Wichtig: Versuchen Sie nicht sich selbst zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischem Fachpersonal entsprechend geschult worden sind.

Grastofil wird in das Gewebe direkt unter der Haut gespritzt. Eine solche Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet.

Notwendige Ausstattung

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- eine neue Grastofil-Fertigspritze und
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel.

Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Grastofil-Injektion gebe?

1. Nehmen Sie die Spritze aus dem Kühlschrank. Die Injektion wird angenehmer, wenn Sie die Spritze 30 Minuten bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) liegen lassen oder indem Sie sie einige Minuten in der Hand halten. Wärmen Sie Grastofil keinesfalls auf eine andere Weise auf (beispielsweise nicht im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser erwärmen).
2. Schütteln Sie die Fertigspritze nicht.
3. Entfernen Sie nicht die Nadelkappe von der Spritze, bevor Sie bereit sind, sich zu spritzen.
4. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
5. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete und saubere Oberfläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.

Wie bereite ich die Grastofil-Injektion vor?

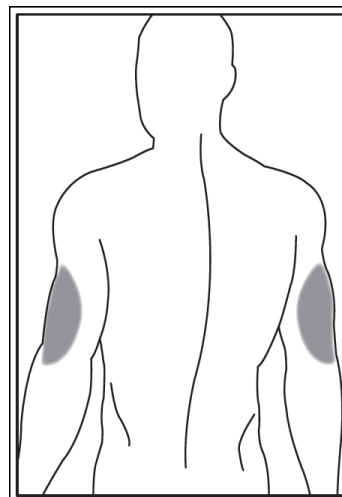
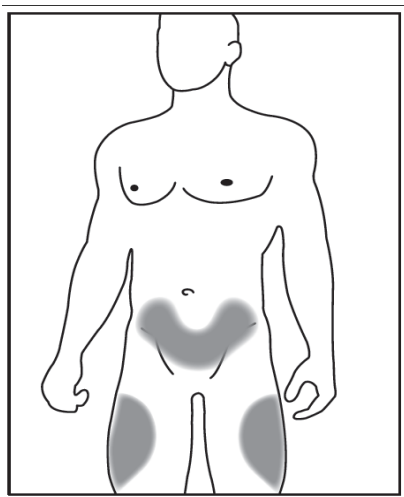
Bevor Sie sich Grastofil spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Um ein Verbiegen der Nadel zu vermeiden, ziehen Sie vorsichtig die Kappe von der Nadel, ohne diese zu drehen.
2. Berühren Sie die Nadel nicht und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze.
3. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
4. Die Grastofil-Spritze weist auf dem Spritzenzylinder eine Skala auf. Halten Sie die Spritze senkrecht mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Kolben langsam bis zu der Zahl (Angabe in ml) herunter, die der von Ihrem Arzt verordneten Grastofil-Dosis entspricht.
5. Nun können Sie die Fertigspritze benutzen.

Wohin soll ich Grastofil spritzen?

Am besten eignen sich der obere Oberschenkelbereich und die Bauchregion. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

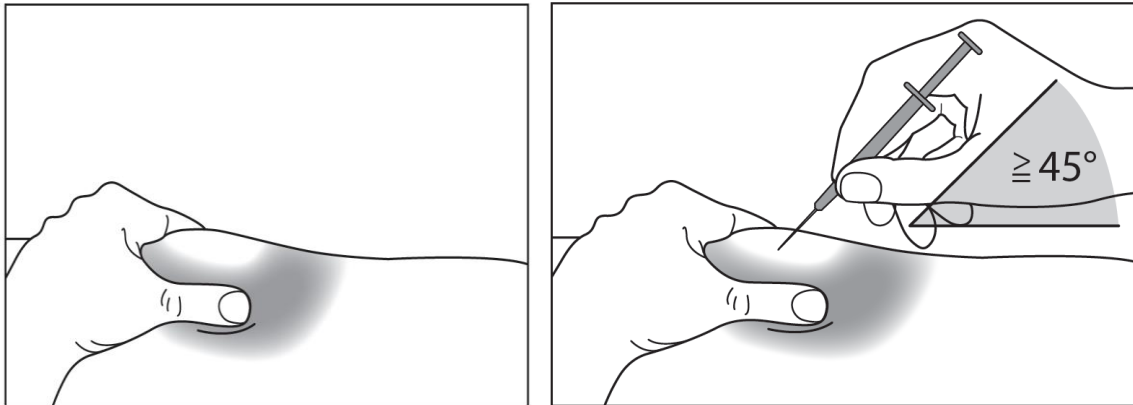
Sie sollten die Injektionsstelle wechseln, wenn Sie feststellen, dass der Injektionsbereich rot oder wund ist.



Wie spritze ich mich selbst?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie mit der Nadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat.
3. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Nadel heraus und setzen Sie sie an

- einer anderen Stelle wieder ein.
4. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei die Hautpartie so lange fest, bis die Spritze leer ist.
 5. Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los. Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf; Sie könnten sich versehentlich verletzen.
 6. Wenn Sie einen Blutfleck bemerken, können Sie diesen mit einem Wattebausch oder einem Papiertuch abtupfen. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls erforderlich, können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.
 7. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Sie dürfen kein Grastofil verwenden, das in der Spritze zurückgeblieben ist.



Bitte beachten Sie: Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal um Hilfe und Rat zu bitten.

Wenn Sie eine größere Menge von Grastofil angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Grastofil angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Grastofil vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion ausgelassen haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung und fragen Sie ihn, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung **sofort**, wenn:

- Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichtes (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Anschwellen der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.

- Sie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Glomerulonephritis) feststellen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die Filgrastim erhielten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen Ihres Gesichtes oder an Ihren Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst.
- Sie eine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:
 - Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraums und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Symptome bemerken:
 - Fieber, Schüttelfrost oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen, sowie feucht-kalte oder schweißnasse Haut.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.

- Sie linksseitige Oberbauchschmerzen (abdominale Schmerzen), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen an der Spitze der Schulter verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung (Splenomegalie) oder Milzriss) vorliegen kann.
- Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Grastofil sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskeletale Schmerzen), die mit einem Standard Schmerzmittel (Analgetikum) behandelt werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und den Gelenken ein.

Bei gesunden Stammzellenspendern können ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) auftreten, was die Fähigkeit Ihrer Blutgerinnung beeinträchtigt. Dies wird von Ihrem Arzt überwacht.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (mukosale Entzündung)
- Fieber (Pyrexie)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)

- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustkorb
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwellung an den Händen und Füßen (periphere Ödeme)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderung der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung des transplantierten Knochenmarks (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lungen, die nicht so funktionieren wie sie sollten, was Atemnotbeschwerden verursacht (Lungenversagen)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (pulmonales Ödem)
- Entzündung der Lungen (interstitielle Lungenerkrankung)
- Krankhaft veränderte Röntgenbefunde der Lungen (Lungeninfiltrate)
- Blut in der Lunge (pulmonale Hämorrhagie)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verminderter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Einstichstelle

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Heftiger Schmerz in den Knochen, in der Brust, im Darm oder in den Gelenken (Sichelzellanämie mit -krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)

- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal auch im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Grastofil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Grastofil kann aus dem Kühlschrank genommen und einmal für bis zu maximal 15 Tage innerhalb des angegebenen Verfalldatums bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden. Nachdem Grastofil bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Grastofil-Spritzen, die länger als 15 Tage außerhalb des Kühlschranks gelagert wurden, dürfen nicht verwendet werden und sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung, Verfärbung oder Partikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Grastofil enthält

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jeder ml Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [μg]) Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (480 μg) Filgrastim in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure 99%, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Grastofil beachten?“.

Wie Grastofil aussieht und Inhalt der Packung

Grastofil ist eine klare, farblose Injektions- oder Infusionslösung. Es liegt in einer Fertigspritze mit einer Injektionsnadel vor. Auf dem Spritzenzylinder befindet sich eine Skalierung von 0,1 ml bis 1 ml (40 Teilstriche). Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Grastofil ist in Packungen mit 1 und 5 Fertigspritzen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ:+30/2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

STADA Poland Sp. z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im: MM.JJJJ

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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

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

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

Lösung (200 mg/ml) versetzt werden.

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