



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**  
 Filgrastim HEXAL® 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Filgrastim HEXAL 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze*

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

Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (entsprechend 300 µg) Filgrastim in 0,5 ml.

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

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

Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (entsprechend 480 µg) Filgrastim in 0,5 ml.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
 Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze (zur Injektion oder Infusion)

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Filgrastim sind bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

- Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPCs).
- Bei Patienten, Kinder oder Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Filgrastim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.
- Behandlung von andauernder Neutropenie ( $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere Maßnahmen zur Behandlung der Neutropenie unzureichend sind.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Eine Therapie mit Filgrastim sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit G-CSF und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt.

Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

**Konventionelle zytotoxische Chemotherapie**

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag). Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Prüfungen wurde eine subkutane Dosis von 230 µg/m<sup>2</sup>/Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg/Tag) verwendet.

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukä-

mie kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von Art, Dosierung und Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

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

Art der Anwendung

Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder verdünnt in 5%iger Glucoselösung als tägliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6). In den meisten Fällen ist die subkutane Anwendung vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Dosierung. 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 Filgrastim beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag). Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

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

Anzahl neutrophiler Granulozyten	Filgrastim Dosisanpassung
> $1,0 \times 10^9/l$ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Reduktion auf 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag)



Anzahl neutrophiler Granulozyten	Filgrastim Dosisanpassung
Danach, falls die ANC weitere 3 Tage > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l bleibt	Filgrastim absetzen
Falls die ANC im Verlauf der Behandlung wieder auf < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l abfällt, sollte die Filgrastim-Dosis wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.	
ANC = Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten ( <i>absolute neutrophil count</i> )	

**Art der Anwendung**

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

**Zur Mobilisierung von PBPCs bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPCs unterziehen**

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPCs beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) an 5-7 aufeinanderfolgenden Tagen.

Terminierung der Leukapherese:

Meist sind 1 oder 2 Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPCs nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag) vom ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie und wird so lange fortgesetzt, 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 ANC von < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l auf > 5,0 x 10<sup>9</sup>/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

*Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs als Monotherapie*

Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Für Infusionen sollte Filgrastim in 20 ml 5%iger Glu-

coselösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

*Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs nach myelosuppressiver Chemotherapie*  
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

**Zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation**

Dosierung

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

Art der Anwendung

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

**Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)**

Dosierung

*Kongenitale Neutropenie*

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

*Idiopathische oder zyklische Neutropenie*

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

Einstellung der Dosis

Filgrastim sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von mehr als 1,5 x 10<sup>9</sup>/l erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten.

Nach 1-2-wöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis je nach Ansprechen des Patienten verdoppelt oder halbiert werden. Anschließend kann die Dosis alle 1-2 Wochen individuell angepasst werden, um die durchschnittliche Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen 1,5 x 10<sup>9</sup>/l und 10 x 10<sup>9</sup>/l zu halten. Bei Patienten mit schweren Infektionen kann eine schnellere Dosisanpassung erwogen werden. In klinischen Prüfungen sprachen 97 % der Patienten auf Dosen ≤ 24 µg/kg/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbe-

handlung mit Filgrastim von Patienten mit SCN mit Dosen von mehr als 24 µg/kg/Tag ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

*Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie*

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

**Bei Patienten mit HIV-Infektion**

Dosierung

*Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie*

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

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

*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 µg/Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert bei > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) an 1-7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

*Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte*

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

**Ältere Menschen**

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



#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Pädiatrische Anwendung bei SCN und Krebs

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

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

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

#### 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 Indikationsübergreifende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Überempfindlichkeit

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, zu Beginn oder im Verlauf der Behandlung berichtet. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Filgrastim HEXAL dauerhaft abzusetzen. Filgrastim HEXAL darf Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim in der Anamnese nicht verabreicht 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 respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) sein. Filgrastim sollte in diesen Fällen abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

#### Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim oder Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Fälle einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim oder Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung mittels Urinalysen wird empfohlen.

#### Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden 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 Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Deshalb sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten. Es wurde festgestellt, dass bei Patienten mit chronischer Neutropenie eine Verringerung der Filgrastim-Dosis das Fortschreiten der Milzvergrößerung verlangsamt oder verhinderte. Bei 3 % der Patienten erwies sich eine Splenektomie als erforderlich.

#### Malignes Zellwachstum

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

#### Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch myeloische Leukämie

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten

mit myelodysplastischem Syndrom oder chronisch myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Blastentransformation bei chronisch myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

#### Akute myeloische Leukämie

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

#### Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

#### Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 µg/kg/Tag) wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100 x 10<sup>9</sup>/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50 x 10<sup>9</sup>/l übersteigen. Im Rahmen der Gabe von Filgrastim zur PBPC-Mobilisierung, sollte Filgrastim abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf > 70 x 10<sup>9</sup>/l steigt.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Raten der Bildung von Antikörpern gegen Filgrastim sind im Allgemeinen niedrig. Bindende Antikörper treten, wie bei allen Biologika zu erwarten, auf; allerdings wurden sie bisher nicht mit einer neutralisierenden Wirkung assoziiert.



**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen**

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzellanlage und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

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 sollte nicht angewendet werden, um die Dosis 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 kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkungen einer Chemotherapie auf die 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 Dosen in voller Höhe entsprechend dem verschriebenen Dosierungsschema), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei Verabreichung von Chemotherapeutika, ob als Einzel- oder Kombinationstherapie, vorgegangen werden, die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisier-

ten PBPCs 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 neutrophilen Vorläuferzellen wirkt, mit entsprechender Erhöhung der Neutrophilenwerte im Blut, kann das Ansprechen der Neutrophilen bei Patienten mit geringer Menge an Vorläuferzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumorfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen einschließlich Venenschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen sind gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Transplantation beobachtet worden.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (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 auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

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 Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die sich einer PBPC-Mobilisierung unterziehen**

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<sup>+</sup>-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPCs nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg) zu erzielen oder die Beschleunigung der Thrombozytenregeneration weniger stark ausgeprägt ist.

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

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

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

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichblei-



bendem Verhältnis zueinander stehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34<sup>+</sup>-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die sich einer PBPC-Mobilisierung unterziehen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPCs**

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen PBPC-Transplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei SCN-Patienten**

Filgrastim sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, die an Leukämie erkranken oder bei denen Anzeichen einer leukämischen Entwicklung vorliegen.

Blutbild

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

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

das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

**Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen**

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

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Der Harn sollte regelmäßig untersucht werden, um diese Ereignisse zu überwachen.

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion**

Blutbild

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

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

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



Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

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

**Alle Patienten**

Personen mit Latex-Empfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelkappe dieser Fertigspritze enthält ein Derivat von Naturgummilatex. Bisher wurde kein Naturgummilatex in der abnehmbaren Nadelkappe festgestellt. Allerdings wurde die Anwendung von Filgrastim HEXAL Injektionslösung in einer Fertigspritze bei Personen mit Latex-Empfindlichkeit nicht untersucht; daher besteht ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, das nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

**Sonstige Bestandteile**

Filgrastim HEXAL enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressi-

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

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

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**  
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 Exposition und mit gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz einer Embryo-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 HEXAL wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim/Metaboliten 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 HEXAL verzichtet werden soll/die Behandlung mit Filgrastim HEXAL zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männ-

licher oder weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Filgrastim kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Filgrastim kann Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen**

**a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Filgrastim auftreten können, sind unter anderem: anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und ARDS), Kapillarlecksyndrom, schwere Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in myeodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei SCN-Patienten, GvHD bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation von Progenitorzellen aus dem peripheren Blut erhalten haben, sowie Sichelzellokrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Pyrexie, Schmerzen des Bewegungsapparates (dies beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankung waren Schmerzen des Bewegungsapparates bei 10 % leicht bis mäßig und bei 3 % der Patienten stark ausgeprägt.

**b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Die Angaben in der nachstehenden Tabelle beziehen sich auf Meldungen von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Anwendungsbeobachtung. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Siehe Tabelle 1 auf Seite 7-8.

**c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Überempfindlichkeit

Unter Erst- oder Folgebehandlung mit Filgrastim sind in klinischen Studien und aus der Anwendungsbeobachtung Reaktionen vom Überempfindlichkeitstyp gemeldet worden, darunter Anaphylaxie, Exan-



**Filgrastim HEXAL®**  
**Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze**

Tabelle 1

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Thrombozytopenie Anämie <sup>e</sup>	Splenomegalie <sup>a</sup> Hämoglobin erniedrigt <sup>e</sup>	Leukozytose <sup>a</sup>	Milzruptur <sup>a</sup> Sichelzellanämie mit Krise	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit <sup>a</sup> Graft-versus-Host-Reaktion <sup>b</sup>	Anaphylaktische Reaktion	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitlosigkeit <sup>e</sup> Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Hyperurikämie Harnsäure im Blut erhöht	Glukose im Blut erniedrigt Pseudogicht <sup>a</sup> (Pyrophosphat-Chondrocalcinose, Pyrophosphat) Flüssigkeitsverschiebungen	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Schwindel Hypoästhesie Parästhesie			
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie Hypotonie	Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup>	Aortitis Kapillarlecksyndrom <sup>a</sup>	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Hämoptyse Dyspnoe Husten <sup>a</sup> Oropharyngeale Schmerzen <sup>a, e</sup> Epistaxis	Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> Ateminsuffizienz <sup>a</sup> Lungenödem <sup>a</sup> Lungenblutung Interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> Lungeninfiltration <sup>a</sup> Hypoxie		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö <sup>a, e</sup> Erbrechen <sup>a, e</sup> Übelkeit <sup>a</sup>	Mundschmerzen Obstipation <sup>e</sup>			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Alopezie <sup>a</sup>	Exanthem <sup>a</sup> Erythem	Makulopapulöses Exanthem	Kutane Vaskulitis <sup>a</sup> Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermato- tose)	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Schmerzen des Bewegungsapparates <sup>c</sup>	Muskelspasmen	Osteoporose	Knochendichte erniedrigt Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Miktionsstörungen	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Müdigkeit <sup>a</sup> Schleimhautentzündung <sup>a</sup> Pyrexie	Schmerzen im Brustraum <sup>a</sup> Schmerzen <sup>a</sup> Asthenie <sup>a</sup> Unwohlsein <sup>e</sup> Peripheres Ödem <sup>e</sup>			



Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

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

<sup>c</sup> z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

<sup>d</sup> Fälle wurden aus der Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen beobachtet.

<sup>e</sup> Unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten im Vergleich zu Placebo und assoziiert mit den Folgeerscheinungen des zugrunde liegenden Malignoms oder der zytotoxischen Chemotherapie

them, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie. Im Allgemeinen waren die Berichte nach i.v. Gabe häufiger. In einigen Fällen traten diese Symptome bei erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Bei Patienten, die eine schwerwiegende allergische Reaktion auf Filgrastim zeigen, ist das Arzneimittel dauerhaft abzusetzen.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung sind pulmonale Nebenwirkungen aufgetreten, darunter interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration, in einigen Fällen mit Ateminsuffizienz oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS) mit potenziell tödlichem Ausgang im weiteren Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

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

Kapillarlecksyndrom

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

Kutane Vaskulitis

Bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist kutane Vaskulitis beobachtet worden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die Filgrastim erhielten, ist unbekannt. Unter Langzeitanwendung bei SCN trat bei 2 % der Patienten eine kutane Vaskulitis auf.

Leukozytose

Leukozytose (Leukozytenzahl > 50 × 10<sup>9</sup>/l) trat bei 41 % der gesunden Spender auf, vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10<sup>9</sup>/l) nach Filgrastim und Leukapherese bei 35 % der Spender (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile Dermatoze) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose)

Bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, sind Fälle von Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) gemeldet worden.

GvHD

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

**d. Kinder und Jugendliche**

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

Zur weitergehenden Beurteilung der Anwendung von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.

**e. Sonstige besondere Patientengruppen**

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine Langzeitbehandlung mit Filgrastim erhielten, wurden Fälle von verminderter Knochenmasse und Osteoporose gemeldet.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

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

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt. Das Absetzen der Filgrastimtherapie bewirkt in der





Regel einen Rückgang der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten um 50 % in 1-2 Tagen und die Rückkehr auf normale Werte in 1-7 Tagen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

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

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

Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

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

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

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronischer-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus 9 prospektiven randomisierten Studien, 8 retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter

GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger behandlungsbedingter Mortalität (siehe Tabelle unten).

Anwendung von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation  
Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4-5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 1 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, Kinder oder Erwachsene, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der ANC im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Gabe eines antiviralen und/oder myelosuppressiven Arzneimittels. 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**

Randomisierte, doppelt verblindete Cross-over-Studien mit Einmal- und Mehrfachgaben an 204 gesunden Probanden zeigten, dass das pharmakokinetische Profil von Filgrastim HEXAL dem des Referenz-

**Relatives Risiko (95 %-KI) für GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation**

Publikation	Zeitraum der Studie	N	Akute Grad II - IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europäische retrospektive Studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationale retrospektive Studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup> Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF.

<sup>b</sup> Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten.



präparats nach subkutaner und intravenöser Anwendung vergleichbar war.

**Resorption**

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

**Verteilung**

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

**Elimination**

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

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen bis zu 1 Jahr lang untersucht. Die Studien zeigten Veränderungen, die auf die erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurückzuführen sind, einschließlich Anstieg der Leukozyten, myeloischer Hyperplasie im Knochenmark, extramedullärer Granulopoese und Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen bildeten sich nach Beenden der Behandlung zurück.

Die Wirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse (80 µg/kg/Tag) Verabreichung von Filgrastim an Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden erhöhte Spontanaborte und Postimplantationsverluste sowie eine Reduzierung der mittleren Lebendwurfgröße und des fötalen Gewichts beobachtet.

Auf Grundlage der berichteten Daten für ein anderes Filgrastim-haltiges Arzneimittel, das dem Filgrastim-haltigen Referenzarzneimittel ähnlich ist, wurden vergleichbare Befunde plus ein Anstieg fötaler Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag be-

obachtet. Es handelt sich hierbei um eine maternal toxische Dosis, die einer systemischen Exposition von etwa dem 50- bis 90-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelten Patienten beobachtet wurde. Der *Observed Adverse Effect Level* (Dosis, bei der im Tierexperiment noch Wirkungen beobachtet wurden) für embryo-fötale Toxizität betrug in dieser Studie 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa dem 3- bis 5-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis behandelten Patienten beobachtet wurde.

Bei trächtigen Ratten wurde bei Dosen von bis zu 575 µg/kg/Tag keine maternale oder fötale Toxizität beobachtet. Die Nachkommen von Ratten, denen Filgrastim während der perinatalen Phase und der Säugezeit verabreicht wurde, zeigten eine Verzögerung der äußeren Differenzierung und des Wachstums ( $\geq 20$  µg/kg/Tag) sowie eine leicht verringerte Überlebensrate (100 µg/kg/Tag).

Filgrastim hatte keine festgestellte Wirkung auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Glutaminsäure
- Sorbitol (E 420)
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Filgrastim HEXAL darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

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

Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, sofern es nicht in 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate

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

trollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritze (Typ I Glas) mit Injektionsnadel (rostfreier Stahl), mit oder ohne Nadelenschutzsystem, mit 0,5 ml Lösung.

Packungsgrößen mit 1, 3, 5 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Der innere Teil der Nadelkappe der Spritze kann getrockneten Gummi (Latex) enthalten. Personen mit Latex-Empfindlichkeit sollten bei Filgrastim HEXAL besonders vorsichtig sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

**Verdünnung vor der Anwendung (optional)**

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

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



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

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

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

**Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem**

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

**Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem**

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren geben.

**Entsorgung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
 Industriestr. 25  
 83607 Holzkirchen  
 Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Filgrastim HEXAL 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze*  
 EU/1/08/496/001-004  
 EU/1/08/496/009-012

*Filgrastim HEXAL 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze*  
 EU/1/08/496/005-008  
 EU/1/08/496/013-016

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Februar 2009  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig



**Filgrastim HEXAL®**  
Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

--	--	--