

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neupogen® 30 Mio.E. (300 µg/1,0 ml)
Wirkstoff: Filgrastim

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 30 Millionen Einheiten (Mio.E.)/300 Mikrogramm (µg) Filgrastim in 1,0 ml (0,3 mg/ml).

Filgrastim (rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor) wird mittels r-DNA-Technologie aus *E. coli* (K12) hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 0,0010 bis 0,0022 mmol oder 0,023 bis 0,051 mg Natrium und 50 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neupogen 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 Neupogen sind bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Neupogen ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen.

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 Neupogen angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Neupogen 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 Neupogen sollte nur in Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das Erfahrung in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt sowie über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Verfahren sollten in Zusammenarbeit mit einem hämatologisch-onkologischen Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Überwachung der hämatopoetischen Vorläuferzellen korrekt durchgeführt werden kann.

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Neupogen beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die erste Behandlung mit Neupogen sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 µg/m² Körperoberfläche pro Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg KG/Tag) angewendet.

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

Art der Anwendung

Neupogen wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen mit 5%iger Glucose-Lösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entspre-

chend der individuellen klinischen Situation gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Neupogen beträgt 1,0 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag. Die erste Behandlung mit Neupogen sollte mindestens 24 Stunden nach Anwendung der zytotoxischen Chemotherapie und mindestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

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

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

Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Neupogen als Monotherapie zur Mobilisierung der peripheren Blutvorläuferzellen beträgt 1,0 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukaphese: Meist sind ein oder zwei Leukapheren an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheren notwendig sein. Die Behandlung mit Neupogen sollte bis zur letzten Leukaphese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Neupogen zur Mobilisierung der peripheren Blutvorläuferzellen nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg 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. Leukapheren sollten während der

Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten von $< 0,5 \times 10^9/l$ auf $> 5,0 \times 10^9/l$ ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Neupogen zur alleinigen PBPC-Mobilisierung:

Neupogen kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion angewendet werden. Für Infusionen sollte Neupogen in 20 ml 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Neupogen zur PBPC-Mobilisierung nach myelosuppressiver Chemotherapie: Neupogen sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation

Dosierung

Zur PBPC-Mobilisierung bei gesunden Spendern sollte Neupogen in einer Dosis von 1,0 Mio.E. (10 µg)/kg 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

Neupogen sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg KG/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Einstellung der Dosis: Neupogen sollte mittels subkutaner Injektion täglich 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 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 24 µg/kg

KG/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Neupogen-Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 24 µg/kg KG/Tag ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

Die empfohlene Anfangsdosis von Neupogen beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kg 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. (4 µg)/kg KG/Tag zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen mehr als 90% der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen Rückgang der Neutropenie.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10%) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg)/kg KG/Tag erforderlich, um einen Rückgang der Neutropenie zu erreichen.

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Nach Rückgang der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/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. (300 µg)/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

Zum Erreichen des Rückgangs einer bestehenden Neutropenie oder zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Neupogen sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Ältere Patienten

In klinischen Prüfungen mit Neupogen 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 Nierenfunktionsstörung

Studien mit Neupogen 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 Dosisan-

passung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten 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 pädiatrische Patienten, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise 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 Neupogen behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Neupogen dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Neupogen nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim an.

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 Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Die Behandlung mit Neupogen 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 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 Neupogen 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 Schulter Spitze sollte eine Milzruptur als Diagnose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie wurde nach einer Dosisreduktion von Neupogen 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.

Myelodysplastisches Syndrom und chronische-myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Neupogen bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom oder chronisch-myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Neupogen 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 Neupogen nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Neupogen bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t(8;21), t(15;17) und inv(16)) ist nicht belegt.

Thrombozytopenie

Über Thrombozytopenie wurde bei Patienten berichtet, die Neupogen erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Neupogen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion von Neupogen sollte bei Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie in Betracht gezo-

gen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (Anzahl der Thrombozyten < 100 × 10⁹/l).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Neupogen in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro kg KG/Tag wurde bei weniger als 5% der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100 × 10⁹/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Neupogen wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Neupogen sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50 × 10⁹/l übersteigen. Beim Einsatz zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen sollte Neupogen abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf > 70 × 10⁹/l steigt.

Immunogenität

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

Aortitis

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Sichelzellanlage und Sichelzellanämie

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

Osteoporose

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Neupogen 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 Gebrauchsinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkung einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Neupogen allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen von 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 Neupogen mobilisierten peripheren Blutvorläuferzellen den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirkung von Neupogen bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Vorläuferzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Neupogen 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 Vorläuferzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden, oder bei einer Tumorinfiltration des Knochenmarks).

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

Bei Patienten, die G-CSF 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 Ver-

bindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen behandelt werden

Mobilisierung

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

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

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

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

Überprüfung der Ausbeute an Vorläuferzellen

Bei der quantitativen Bestimmung der gewonnenen Vorläuferzellen von mit Neupogen 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. Empfeh-

lungen 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 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 Blutvorläuferzellen behandelt werden

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

Die Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen 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 Neupogen wurden bei gesunden Spendern < 16 Jahre und > 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 der 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 Blutvorläuferzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte überwacht werden.

Vorübergehende zytogenetische Anomalien wurden bei gesunden Spendern nach der Anwendung von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klon 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 Neupogen mobilisierter peripherer Blutvorläuferzellen

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

Neupogen 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 vorübergehenden Anstiegs 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 Knochenmarkmorphologie und Karyogramm sollte vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Neupogen 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 Neupogen ist nicht belegt. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung bei 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 war häufig, und bei einer geringen Zahl von Patienten trat Proteinurie auf. 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 Neupogen. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Neupogen 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 Neupogen 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 µg) Neupogen 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 Neupogen zu entnehmen.

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

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

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

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

Alle Patienten

Neupogen enthält Sorbitol (E 420). Bei Patienten mit einer erblichen Fruktoseintoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern (jünger als 2 Jahre) wurde möglicherweise eine erbliche Fruktoseintoleranz noch nicht dia-

gnostiziert. Arzneimittel (Sorbitol/Fruktose enthaltend), welche intravenös angewendet werden, sind möglicherweise lebensbedrohlich und sollten bei dieser Population kontraindiziert sein, außer es besteht ein dringender klinischer Bedarf und es sind keine Alternativen verfügbar.

Eine detaillierte Vorgeschichte hinsichtlich der Symptome einer erblichen Fruktoseintoleranz muss bei jedem Patienten vor der Anwendung dieses Arzneimittels erhoben werden.

Neupogen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,3 mg/ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Um die Rückverfolgbarkeit von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSFs) zu verbessern, sollte der Handelsname des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Neupogen und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tag sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Neupogen 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 Neupogen 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 die Effekte von Neupogen. 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.

Neupogen wird während der Schwangerschaft 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 Neupogen verzichtet werden soll/die Behandlung mit Neupogen zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Neupogen zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher und weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b. Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

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

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypoto-

| Systemorganklassen gemäß MedDRA | Unerwünschte Wirkungen | | | | |
|---|---|---|---|--|--------------------------|
| | 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) |
| 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 Hämoglobinwerte ^e | Leukozytose ^a | Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit Krise | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a GvHD ^b | Anaphylaktische Reaktion | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Verminderter Appetit ^e Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut | Hyperurikämie Erhöhte Blutharnsäurewerte | Erniedrigter Blutzucker Pseudogicht ^a (Chondrokalzinose) Störungen im Flüssigkeitsvolumen | |
| 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 Oropharyngeale Schmerzen ^{a, e} Epistaxis | Akutes Atemnotsyndrom ^a Atemstillstand ^a Lungenödem ^a Pulmonale Hämorrhagie Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a Hypoxie | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall ^{a, e} Erbrechen ^{a, e} Übelkeit ^a | Schmerzen im Mund Verstopfung ^e | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Hepatomegalie Erhöhte alkalische Phosphatase | Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte γ-Glutamyl-Transferase | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Haarausfall ^a | Ausschlag ^a Erythem | Makulo-papulöser Ausschlag | Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Muskuloskeletale Schmerzen ^c | Muskelkrämpfe | Osteoporose | Verringerte Knochendichte Verschlechterung von rheumatoider Arthritis | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Dysurie Hämaturie | Proteinurie | Glomerulonephritis Harnabnormalitäten | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fatigue ^a Schleimhautentzündung ^a Pyrexie | Schmerzen im Brustkorb ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Allgemeines Unwohlsein ^e Peripheres Ödem ^e | Reaktion an der Einstichstelle | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Transfusionsreaktion ^e | | | |

^a siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen)

^b Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation (siehe Abschnitt c)

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

^d Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen

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

nie, die nach Erst- oder Folgebehandlung auftraten, wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet. Insgesamt 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. Neupogen sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion dauerhaft 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 chemotherapeutische Behandlungen erhalten oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane Vasculitis

Nach Markteinführung wurde über kutane Vasculitis bei Patienten berichtet, die mit Neupogen behandelt wurden. Der Mechanismus von Vasculitis bei Patienten, die mit Neupogen 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 × 10⁹/l) beobachtet, bei 35% der Spender wurde nach Filgrastim-Anwendung und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten < 100 × 10⁹/l) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

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

Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Über Pseudogicht (Chondrokalzinose) wurde bei onkologischen Patienten, die mit Neupogen behandelt wurden, berichtet.

GvHD

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

d. Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Neupogen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich sind. Es wird angenommen, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim gibt. Das einzig durchgängig berichtete unerwünschte Ereignis war muskuloskeletale Schmerzen, welches sich nicht in der Erfahrung bei Erwachsenen unterscheidet.

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

e. Andere besondere Patientengruppen

Bei älteren 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 Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Neupogen-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 Neupogen erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Neupogen sind nicht bekannt. Absetzen von Neupogen 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: Zytokine, ATC-Code: L03AA02

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neu-

trophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Neupogen, 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 phagozytische 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 Vorläuferzellen in das periphere Blut. Diese autologen peripheren Blutvorläuferzellen 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 Blutvorläuferzellen beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

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

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 Risi-

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 | 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 ^b | 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 ^b | 2.110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

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

^b Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten.

kos 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 ein Risiko von GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer fallkontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger behandlungsbedingter Mortalität.

Siehe Tabelle

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

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg/kg KG/Tag bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg 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

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 Neupogen von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in wiederholten Dosis-toxizitätsstudien von bis zu einem Jahr Dauer untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren, einschließlich eines Anstiegs der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung. Diese Änderungen waren nach Abbruch der Behandlung rückläufig.

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 wurde eine erhöhte spontane Abortrate, Abgang nach der Implantation, verringerte mittlere lebende Wurfgröße und geringeres Gewicht der Föten beobachtet.

Nach berichteten Daten für ein anderes Filgrastim, das Neupogen ähnlich ist, wurden vergleichbare Befunde sowie erhöhte fetale Missbildungen bei 100 µg/kg KG/Tag beobachtet, was einer maternalen toxischen Dosis, die einer systemischen Exposition der etwa 50- bis 90-fachen der bei Patienten beobachteten Dosis entsprach, die mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg KG/Tag behandelt wurden, entsprach. Die Dosisstufe ohne beobachtete schädigende Wirkung auf die embryofetale Toxizität lag in dieser Studie bei 10 µg/kg KG/Tag, was einer systemischen Exposition der etwa 3- bis 5-fachen der bei Patienten beobachteten Dosis entsprach, die mit der klinischen Dosis behandelt wurden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumacetat*
- Sorbitol (E 420)
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke
- * Natriumacetat wird durch Titration von Essigsäure 99 % mit Natriumhydroxid gebildet

6.2 Inkompatibilitäten

Neupogen darf nicht mit Kochsalzlösung verdünnt werden.

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

30 Monate.

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

Bei 2 °C bis 8 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Sollte Neupogen versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität des Präparates.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen (5 × 1,0 ml) Injektionslösung.

Die Durchstechflaschen sind aus Glas (Typ I) mit Gummistopfen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Neupogen kann bei Bedarf mit 5%iger Glucose-Lösung 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.

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.

Neupogen enthält kein Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Neupogen-Durchstechflaschen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AMGEN Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

Mitvertrieb:
AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Deutschland
Telefon (089) 149096-0
Telefax (089) 149096-2000
Internet: www.amgen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

32139.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 1995
Datum der letzten Verlängerung:
24. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Durchstechflasche
Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt