Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nivestim® 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung
Nivestim® 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
Nivestim® 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung
Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio. E.) (600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.

Jede Fertigspritze enthält 12 Millionen Einheiten (Mio. E.) (120 Mikrogramm [µg]) Filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio. E.) (600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Einheiten (Mio. E.) (300 Mikrogramm [µg]) Filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
Jeder ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio. E.) (960 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Einheiten (Mio. E.) (480 Mikrogramm [µg]) Filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *Escherichia coli* (BL21) hergestellter rekombinanter methionylierter Granulozyten-koloniestimulierender Faktor [G-CSF].

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E 420, siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Filgrastim wird angewendet 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 Filgrastim sind bei Erwachsenen und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Filgrastim ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten, Kindern oder Erwachsenen, 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.

Filgrastim ist angezeigt zur 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 therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Filgrastim sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit 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.

<u>Konventionelle zytotoxische Chemotherapie</u>

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio. E. (5 µg)/kg/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 230 µg/m^2 Körperoberfläche pro Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg/Tag) angewendet.

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

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

Art der Anwendung

Filgrastim 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 nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation gewählt werden.

<u>Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation</u>

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio. E. (10 µg)/kg/Tag. Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach Verabreichung 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 der neutrophilen Granulozyten wie folgt angepasst werden:

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

ANC = absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)

Art der Anwendung

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden appliziert werden. Filgrastim sollte vor der Anwendung in 20 ml einer 5 %igen Glucose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

<u>Zur Mobilisierung der PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender autologer PBPC-Transplantation unterziehen</u>

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC beträgt bei alleiniger Anwendung 1,0 Mio. E. (10 µg)/kg/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen Meist sind eine oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen erforderlich sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio. E. (5 µg)/kg/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der erwartete Nadir der Neutrophilen durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase durchgeführt werden, in der die ANC 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

Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC:

Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion appliziert werden. Für die Infusion sollte Filgrastim vor der Anwendung in 20 ml 5 %igen Glucose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

<u>Zur Mobilisierung der PBPC bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation</u>

Dosierung

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

Art der Anwendung

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

<u>Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)</u>

Dosierung

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

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

Einstellung der Dosis: Filgrastim sollte täglich so lange als subkutane Injektion angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert > 1,5 × 10^9/l erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl, sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach 1- bis 2-wöchiger 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 zwischen 1,5 × 10^9/l und 10 × 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 von ≤ 24 µg/kg/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung 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 wird als subkutane Injektion verabreicht.

Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio. E. (1 µg)/kg/Tag. Bis ein normaler Neutrophilenwert (ANC > 2,0 × 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/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 normalen Neutrophilenwert.

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

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte:

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

Art der Anwendung

Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit SCN und malignen Erkrankungen

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren unter 18 Jahre alt. Die Wirksamkeit der Behandlung in dieser Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für Kinder und Jugendliche, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofiles.

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

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen nach Anwendungsgebieten

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Filgrastim nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim an.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden

Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Filgrastim sollte abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Ereignisse einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim und Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung mittels Urinanalysen wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

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

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurde bei Patienten und bei gesunden Spendern über Fälle von Splenomegalie, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, und über Fälle von Milzruptur berichtet. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/ oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten. Es wurde festgestellt, dass eine Dosisreduktion von Filgrastim das Fortschreiten der Milzvergrößerung bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie verlangsamt oder verhindert. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierender Faktor kann *in vitro* neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

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

Akute myeloische Leukämie

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

Thrombozytopenie

Über Thrombozytopenie wurde bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion von Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (Thrombozytenwerten < 100×10^9/l).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio. E./kg/Tag (3 µg/kg/Tag) wurden bei weniger als 5 % der onkologischen Patienten Leukozytenzahlen von 100×10^9/l und mehr beobachtet. Keine direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind 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 50×10^9/l übersteigen. Bei einer Gabe zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen sollte Filgrastim abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf > 70×10^9/l ansteigt.

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 Abschnitt 4.8).

<u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen</u>

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzell-Anlage und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzell-Anlage 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 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 hoch dosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren 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 Gebrauchsinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkungen einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. die im Dosierungsschema vorgesehenen Höchstdosen), 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 Gabe von Chemotherapeutika, ob als Mono-oder Kombinationstherapie, vorgegangen werden, die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können.

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

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/ oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Filgrastim wirkt hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen und verursacht dadurch eine Erhöhung der Neutrophilenwerte. Daher kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumorinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich Venenverschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen, wurden gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis- Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation beobachtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation 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.

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

Mobilisierung

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim alleine 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.

Vorausgegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr exzessiv mit myelosuppressiven Therapien behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-Zellen/kg) zu erzielen, oder die Beschleunigung der Blutplättchenregeneration weniger stark ausgeprägt sein als bei zuvor nicht oder weniger extensiv behandelten Patienten.

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 von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzell-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 Patienten mit SCN

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

Blutbild

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

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

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

Alle Patienten

Nivestim 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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis mit 0,6 mg/ml oder 0,96 mg/ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim 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 Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl von 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 die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Beim Kaninchen wurde eine erhöhte Embryoletalität unter Behandlung mit einem Vielfachen der klinischen Dosis sowie bei gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

Filgrastim 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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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)**
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 Extramedulläre Hämatopoese
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit[a] Graft-versus-Host-Syndrom[b]	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit[e] Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	Hyperurikämie Erhöhte Blutharnsäurewerte	Erniedrigter Blutzucker Pseudogicht[a] (Chondrokalzinose) Störung im Flüssigkeitsvolumen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörung		
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	

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)**
			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 Aspartataminotransferase Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Haarausfall[a]	Ausschlag[a] Erythem	Makulo-papulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis[a] Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettale 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] Unwohlsein[e] Peripheres Ödem[e]	Reaktion an der Einstichstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion[e]		

a. Siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).
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, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale 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 Filgrastim-Patienten im Vergleich zu Placebo; wird mit den Spätfolgen der zugrundeliegenden malignen Erkrankung oder einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, 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. Filgrastim 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 Vaskulitis

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

Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 50 \times 10^9$/l) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese

eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten < 100 × 10^9/l) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

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

Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Über Pseudogicht *(Chondrokalzinose)* wurde bei onkologischen Patienten, die mit Filgrastim 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 Filgrastim 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 muskuloskelettale Schmerzen, welches sich nicht in der Erfahrung bei Erwachsenen unterscheidet.

Es gibt zu wenige Daten, um den Einsatz von Filgrastim 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 jungen 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 Filgrastim-Anwendung für den Einsatz bei älteren Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

Kinder und Jugendliche mit SCN

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt.

Das Abbrechen der Filgrastimtherapie führt in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf 50 % und zu einer Einstellung auf normale Werte innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Nivestim ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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. Nivestim, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Neutrophilenzahl im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen Patienten mit SCN kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die zirkulierenden Neutrophilen binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf 50 % ab und erreichen nach ca. 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 Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen PBPC können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von 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 PBPC zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

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

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

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, in denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF.
b. Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten.

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

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

Der Einsatz von Filgrastim bei Patienten, Kindern und Erwachsenen, mit SCN (schwere, kongenitale, zyklische und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der 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 der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine randomisierte, open-label, Einfach-Dosis, komparatorkontrollierte, two-way-Crossover-Studie an 46 gesunden Probanden zeigte, dass das pharmakokinetische Profil von Nivestim nach subkutaner und intravenöser Verabreichung dem pharmakokinetischen Profil des Referenz-Arzneimittels vergleichbar war. Eine weitere randomisierte, doppelblinde, Mehrfach-Dosis, komparatorkontrollierte, two-way Crossover-Studie an 50 gesunden Probanden zeigte, dass das pharmakokinetische Profil von Nivestim nach subkutaner Verabreichung mit dem pharmakokinetischen Profil des Referenz-Arzneimittels vergleichbar war.

Sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden, mit einer Clearancerate von ca. 0,6 ml/min/kg. Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien nach Mehrfachgabe von bis zu einem Jahr Dauer untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren, und umfassten Anstieg der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung. Diese Veränderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

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

Daten für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel, das dem Referenzprodukt ähnlich ist, zeigten vergleichbare Befunde sowie erhöhte fötale Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag, Diese maternale toxische Dosis entsprach einer systemischen Exposition der etwa der 50- bis 90-fachen der Dosis bei Patienten, die mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelt wurden. Der NOAEL für die embryofötale Toxizität lag in dieser Studie bei 10 µg/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 fötale Toxizität bei Dosen bis zu 575 µg/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/Tag) und eine leicht verringerte Überlebensrate (100 µg/kg/Tag).

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Natriumhydroxid
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nivestim darf nicht mit Natriumchloridlösungen verdünnt werden.

Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Kunststoffe adsorbiert werden, sofern es nicht in 5 %iger Glucose-Lösung verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigspritze

30 Monate

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität 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 verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Sollte Nivestim versehentlich Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden ausgesetzt werden, hat dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Nivestim. Die eingefrorene Fertigspritze kann aufgetaut und zur weiteren Verwendung kühl gelagert werden. Wenn die Exposition mehr als 24 Stunden betrug oder mehr als einmal erfolgte, darf Nivestim NICHT mehr verwendet werden.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel 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

Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung

Fertigspritze (Glas Typ 1) mit Injektionsnadel (Edelstahl) und Nadelschutzfänger, die 0,2 ml Injektions-/Infusionslösung enthält.

Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung, Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/ Infusionslösung

Fertigspritze (Glas Typ 1) mit Injektionsnadel (Edelstahl) und Nadelschutzfänger, die 0,5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält.

Jede Fertigspritze ist mit einer Nadel ausgestattet, die mit einem Nadelschutz versehen ist, welcher Epoxypren, ein Derivat von Naturkautschuklatex, enthält; dieses kann mit der Nadel in Berührung kommen.

Packungen mit 1, 5, 8 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nivestim kann bei Bedarf mit 5 %iger Glucose-Lösung verdünnt werden.

Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von weniger als 0,2 Mio. E. (2 µg) pro ml wird zu keinem Zeitpunkt empfohlen.

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

Für Patienten, die mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. E. (15 µg) pro ml verdünntem Filgrastim behandelt werden, sollte Humanserumalbumin 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 20 % humaner Albuminlösung Ph. Eur. verabreicht werden.

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

Nach Verdünnung in 5 %iger Glucose-Lösung ist Filgrastim kompatibel mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen wie PVC, Polyolefin (ein Copolymer von Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen (N2)
Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen (N2)
Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen (N2)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen
Nivestim 30 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen
Nivestim 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung: Packung mit 5 Fertigspritzen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0