

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμούν με 600 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 MU (που ισοδυναμούν με 300 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml.

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 96 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμούν με 960 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 MU (που ισοδυναμούν με 480 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml.

* ανασυνδυασμένος μεθειονυλικός ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) που παράγεται στην *E. coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση ή έγχυση)

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Μείωση της χρονικής διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθειας (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και μείωση της χρονικής διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών και για τους οποίους θεωρείται πως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρατεταμένης σοβαρής ουδετεροπενίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοια στους ενήλικες και στα παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

- Κινητοποίηση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC).
- Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή συγγενή, κυκλική, ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, και με ιστορικό σοβαρών ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση της φιλγραστίμης για την αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων και για τη μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με τις λοιμώξεις.

- Θεραπεία της επιμένουσας ουδετεροπενίας ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βακτηριακών λοιμώξεων στην περίπτωση που άλλες επιλογές για τη διαχείριση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τη φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνεργασία με ένα ογκολογικό κέντρο, το οποίο έχει εμπειρία στη θεραπεία όσον αφορά στον G-CSF και στην αιματολογία και διαθέτει τις κατάλληλες διαγνωστικές εγκαταστάσεις. Οι διαδικασίες της κινητοποίησης και της αφαίρεσης πρέπει να διενεργούνται σε συνεργασία με ένα ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο με αποδεκτή εμπειρία σε αυτόν τον τομέα και μέσα στο οποίο η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μπορεί να γίνει με ορθό τρόπο.

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μg/kg/ημέρα). Η πρώτη δόση της φιλγραστίμης πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκε μια υποδόρια δόση 230 μg/m²/ημέρα (4,0 έως 8,4 μg/kg/ημέρα).

Η ημερήσια χορήγηση της φιλγραστίμης θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετεροφίλων και ο αριθμός τους έχει επανέλθει εντός του φυσιολογικού εύρους. Μετά από καθιερωμένη χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, λεμφώματα και λεμφοειδή λευχαιμία, αναμένεται ότι η χρονική διάρκεια της θεραπείας που ικανοποιεί αυτά τα κριτήρια θα είναι μέχρι 14 ημέρες. Μετά από θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης της οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, η χρονική διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (μέχρι 38 ημέρες), ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το σχήμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, συνήθως παρατηρείται μία παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων 1 - 2 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας με τη φιλγραστίμη. Όμως για να είναι συνεχής η θεραπευτική ανταπόκριση, η θεραπεία με τη φιλγραστίμη δε θα πρέπει να διακόπτεται πριν να ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ και ο αριθμός των ουδετεροφίλων να επανέλθει εντός του φυσιολογικού εύρους. Δε συνιστάται η πρόωρη διακοπή της θεραπείας με τη φιλγραστίμη πριν από το χρόνο του αναμενόμενου ναδύρ των ουδετεροφίλων.

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη μπορεί να δοθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση αραιωμένη σε διάλυμα γλυκόζης 5% χορηγούμενο σε διάρκεια 30 λεπτών (βλέπε παράγραφο 6.6). Η υποδόρια οδός προτιμάται στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις, από μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενδέχεται να μειώνει τη χρονική διάρκεια της δράσης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος στην χορήγηση πολλαπλών δόσεων δεν είναι ξεκάθαρη. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την κάθε ατομική κλινική περίπτωση.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται μυελοαφανιστική θεραπεία η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση της φιλγραστίμης είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μg/kg/ημέρα). Η πρώτη δόση της φιλγραστίμης πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την έγχυση του μυελού των οστών.

Όταν το ναδίρ των ουδετεροφίλων έχει ξεπεραστεί, η ημερήσια δόση της φιλγραστίμης θα πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την ανταπόκριση των ουδετεροφίλων ως εξής:

Αριθμός ουδετεροφίλων	Ρύθμιση της δόσης της φιλγραστίμης
$> 1,0 \times 10^9/l$ για 3 συνεχείς ημέρες	Μείωση σε 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μ g/kg/ημέρα)
Μετά, εάν ο ANC παραμένει $> 1,0 \times 10^9/l$ για 3 επιπλέον συνεχείς ημέρες	Διακοπή της φιλγραστίμης
Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ κατά τη θεραπευτική περίοδο η δόση της φιλγραστίμης θα πρέπει να αυξηθεί ξανά σταδιακά σύμφωνα με τα παραπάνω βήματα.	
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων	

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη μπορεί να δοθεί ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών ή 24 ωρών ή να δοθεί με συνεχή υποδόρια έγχυση σε διάρκεια 24 ωρών. Η φιλγραστίμη πρέπει να αραιώνεται σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλέπε παράγραφο 6.6).

Για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση PBPC

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνη της είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μ g/kg/ημέρα) για 5 - 7 συνεχείς ημέρες. Επιλογή του κατάλληλου χρόνου λευκαφαίρεσης: 1 ή 2 λευκαφαίρεσεις τις ημέρες 5 και 6 είναι συνήθως επαρκείς. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητες επιπρόσθετες λευκαφαίρεσεις. Η δοσολογία της φιλγραστίμης πρέπει να διατηρείται μέχρι την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μ g/kg/ημέρα) από την πρώτη μέρα ολοκλήρωσης της χημειοθεραπείας μέχρι να ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετεροφίλων και ο αριθμός τους να έχει επανέλθει εντός του φυσιολογικού εύρους. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να πραγματοποιείται στην περίοδο κατά την οποία ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων αυξάνεται από $< 0,5 \times 10^9/l$ σε $> 5,0 \times 10^9/l$. Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποστεί εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συνήθως επαρκής. Υπό άλλες περιστάσεις συνιστώνται επιπλέον λευκαφαίρεσεις.

Τρόπος χορήγησης

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνη της:

Η φιλγραστίμη μπορεί να δοθεί με συνεχή υποδόρια έγχυση σε διάρκεια 24 ωρών ή ως υποδόρια ένεση. Για τις εγχύσεις, η φιλγραστίμη πρέπει να αραιώνεται σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλέπε παράγραφο 6.6).

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία:
Η φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται με υποδόρια ένεση.

Για την κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC

Δοσολογία

Για την κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες, η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση του 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μ g/kg/ημέρα) για 4 - 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα 5 και να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα 6 εάν χρειάζεται, έτσι ώστε να συλλέγονται 4×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους λήπτη.

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται με υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

Δοσολογία

Συγγενής ουδετεροπενία:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,2 MU/kg/ημέρα (12 μg/kg/ημέρα) ως εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μg/kg/ημέρα) ως εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ρύθμιση της δόσης:

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως με υποδόρια ένεση μέχρι ο αριθμός των ουδετεροφίλων να φτάσει και να μπορεί να διατηρηθεί πάνω από $1,5 \times 10^9/l$. Όταν έχει επιτευχθεί η ανταπόκριση, θα πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ώστε να διατηρηθεί αυτό το επίπεδο. Απαιτείται μακρόχρονη ημερήσια χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετεροφίλων. Μετά από 1 - 2 εβδομάδες θεραπείας, η αρχική δόση μπορεί να διπλασιαστεί ή να υποδιπλασιαστεί ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Στη συνέχεια η δόση μπορεί να ρυθμίζεται ατομικά κάθε 1 - 2 εβδομάδες για να διατηρείται ο μέσος αριθμός των ουδετεροφίλων μεταξύ $1,5 \times 10^9/l$ και $10 \times 10^9/l$. Μπορεί να εξετασθεί ένα ταχύτερο σχήμα αύξησης της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές δοκιμές, ποσοστό 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση σε δόσεις $\leq 24 \mu g/kg/ημέρα$. Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης φιλγραστίμης σε δόσεις υψηλότερες των $24 \mu g/kg/ημέρα$ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

Τρόπος χορήγησης

Συγγενής, ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: Η φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται με υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Δοσολογία

Για αναστροφή της ουδετεροπενίας:

Η συνιστώμενη αρχική δόση της φιλγραστίμης είναι 0,1 MU/kg/ημέρα (1 μg/kg/ημέρα), με τιτλοποίηση έως 0,4 MU/kg/ημέρα (4 μg/kg/ημέρα) το ανώτατο μέχρι την επίτευξη και τη διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό $> 90\%$ των ασθενών ανταποκρίθηκε σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μία περίοδο 2 ημερών (διάμεσος).

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών ($< 10\%$), απαιτήθηκαν δόσεις μέχρι και 1,0 MU/kg/ημέρα ($10 \mu g/kg/ημέρα$) για την επίτευξη αναστροφής της ουδετεροπενίας.

Για διατήρηση φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων:

Αφού έχει επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, πρέπει να προσδιορισθεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού των ουδετεροφίλων. Συνιστάται ρύθμιση της αρχικής δοσολογίας σε 30 MU/ημέρα (300 μg/ημέρα) κάθε δεύτερη ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω ρύθμιση της δοσολογίας, όπως προσδιορίζεται από τον ANC του ασθενούς, για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε $> 2,0 \times 10^9/l$. Σε κλινικές μελέτες, απαιτήθηκε χορήγηση δόσης 30 MU/ημέρα (300 μg/ημέρα) επί 1 - 7 ημέρες την εβδομάδα για τη διατήρηση του

ANC > 2,0 × 10⁹/l, με διάμεση τιμή συχνότητας δοσολογίας 3 ημέρες την εβδομάδα. Μπορεί να απαιτηθεί μακροχρόνια χορήγηση για τη διατήρηση του ANC > 2,0 × 10⁹/l.

Τρόπος χορήγησης

Αναστροφή της ουδετεροπενίας ή διατήρηση φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων: Η φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται με υποδόρια ένεση.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με φιλγραστίμη συμπεριέλαβαν ένα μικρό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε αυτήν την ομάδα και, για το λόγο αυτό, δεν μπορούν να γίνουν ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μελέτες με φιλγραστίμη που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι το φαρμακοκινητικό και το φαρμακοδυναμικό προφίλ είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε υγιή άτομα. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρική χρήση σε σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και καρκίνο

Το εξήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών που μελετήθηκαν στο πρόγραμμα της δοκιμής της σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας ήταν κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν σαφής για αυτή την ηλικιακή ομάδα, η οποία περιελάμβανε ως επί το πλείστον ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρξαν διαφορές στα προφίλ ασφάλειας για τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδηλώνουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοια στους ενήλικες και στα παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι δοσολογικές συστάσεις για τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι οι ίδιες με εκείνες για τους ενήλικες που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για όλες τις ενδείξεις

Υπερευαισθησία

Έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που εμφανίστηκαν κατά την αρχική ή επακόλουθη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίμη. Διακόψτε μόνιμα το Filgrastim HEXAL σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείτε Filgrastim HEXAL σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φιλγραστίμη ή την πεγκυλιωμένη φιλγραστίμη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες, ειδικά διάμεση πνευμονοπάθεια μετά από χορήγηση G-CSF. Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχα, πυρετού και δύσπνοιας σε συνδυασμό με ακτινογραφικά ευρήματα πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να είναι πρώιμα σημεία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε αυτές τις περιπτώσεις η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται και να δίδεται κατάλληλη θεραπεία

Σπειραματονεφρίτιδα

Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη και πεγκφιλγραστίμη. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά από μείωση της δόσης ή απόσυρση της φιλγραστίμης και πεγκφιλγραστίμης. Συνιστάται παρακολούθηση μέσω ανάλυσης ούρων.

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Έχει αναφερθεί Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυμπύκνωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για μονάδα εντατικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνα

Έχουν αναφερθεί γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιστατικά ρήξης σπλήνα σε ασθενείς και φυσιολογικούς δότες μετά από χορήγηση G-CSF. Κάποιες περιπτώσεις ρήξης σπλήνα υπήρξαν θανατηφόρες. Για το λόγο αυτό, το μέγεθος του σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Διάγνωση ρήξης σπλήνα θα πρέπει να εξετάζεται σε δότες και/ή ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα ή στην κορυφή του ώμου. Παρατηρήθηκε ότι οι μειώσεις των δόσεων της φιλγραστίμης έτειναν να επιβραδύνουν ή να σταματούν την εξέλιξη της διόγκωσης του σπλήνα και σε 3% των ασθενών χρειάστηκε σπληνεκτομή.

Κακοήθης νεοπλασία των κυττάρων

Ο G-CSF μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων *in vitro* και παρόμοιες επιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε ορισμένα μη μυελοειδή κύτταρα *in vitro*.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η φιλγραστίμη δεν ενδείκνυται για χρήση σε τέτοιες καταστάσεις. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάγνωσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), η φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία ηλικίας < 55 ετών χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες [t(8;21), t(15;17), και inv(16)] δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται στενά, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με φιλγραστίμη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην προσωρινή διακοπή ή στην ελάττωση της δόσης της φιλγραστίμης σε ασθενείς που εμφανίζουν χρόνια θρομβοπενία, (δηλαδή αριθμό αιμοπεταλίων που είναι $< 100 \times 10^9/l$).

Λευκοκυττάρωση

Έχει παρατηρηθεί αριθμός λευκοκυττάρων $100 \times 10^9/l$ ή και υψηλότερος σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών με καρκίνο που ελάμβαναν φιλγραστίμη σε δόσεις άνω των 0,3 MU/kg/ημέρα (3 μg/kg/ημέρα). Δεν έχει αναφερθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια άμεσα σχετιζόμενη με αυτό το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη σοβαρή λευκοκυττάρωση, θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων υπερβαίνει τα $50 \times 10^9/l$ μετά από το αναμενόμενο ναδίρ, η φιλγραστίμη θα πρέπει αμέσως να διακόπτεται. Όταν η φιλγραστίμη χορηγείται για την κινητοποίηση των PBPC, θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία της, αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων αυξηθεί σε $> 70 \times 10^9/l$.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Τα ποσοστά δημιουργίας αντισωμάτων έναντι της φιλγραστίμης είναι γενικά χαμηλά. Εμφανίζονται δεσμευτικά αντισώματα, όπως αναμένεται με όλους τους βιολογικούς παράγοντες. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί με εξουδετερωτική δραστηριότητα, επί του παρόντος.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με συννοσηρότητες

Ειδικές προφυλάξεις στο στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και στη δρεπανοκυτταρική νόσο

Σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν αναφερθεί δρεπανοκυτταρικές κρίσεις, σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες, με τη χρήση φιλγραστίμης. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν συνταγογραφούν φιλγραστίμη σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο.

Οστεοπόρωση

Σε ασθενείς με υποκείμενες οστεοπορωτικές νόσους των οστών, οι οποίοι υποβάλλονται σε συνεχή αγωγή με φιλγραστίμη για περισσότερους από 6 μήνες μπορεί να ενδείκνυται η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση της δόσης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέραν των καθιερωμένων δοσολογικών σχημάτων .

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται στους ασθενείς χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων διότι δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των παραμέτρων του όγκου, ενώ εντατικοποιημένες δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων των καρδιολογικών, πνευμονικών, νευρολογικών και δερματολογικών επιδράσεων (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις οδηγίες συνταγογράφησης των χρησιμοποιούμενων ειδικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων).

Επιδράσεις της χημειοθεραπείας στα ερυθροκύτταρα και τα θρομβοκύτταρα

Η αγωγή με τη φιλγραστίμη ως μονοθεραπεία δεν αποκλείει την πρόκληση θρομβοπενίας και αναιμίας εξαιτίας της μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας. Επειδή υπάρχει πιθανότητα να ληφθούν υψηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας (π.χ. πλήρεις δόσεις του εφαρμοζόμενου δοσολογικού σχήματος) ο ασθενής μπορεί να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται ο συστηματικός έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγούνται μόνοι τους ή σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία.

Η χρήση των κινητοποιημένων από τη φιλγραστίμη προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το βάθος και τη διάρκεια της θρομβοπενίας μετά από μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα

Στο πλαίσιο της μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) συσχετίστηκαν με τη χρήση της πεγκφιλγραστίμης, ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με βάση τον G-CSF, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή καρκίνο του πνεύμονα. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια συσχέτιση της φιλγραστίμης με τα MDS/AML. Ωστόσο, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα MDS/AML.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα μυελογενή προγονικά κύτταρα. Η φιλγραστίμη ενεργεί κυρίως επί των προδρόμων των ουδετεροφίλων ασκώντας την ενέργειά της με το να αυξάνει τον αριθμό των ουδετεροφίλων. Επομένως, σε ασθενείς που έχουν μειωμένο αριθμό πρόδρομων κυττάρων, η ανταπόκριση των ουδετεροφίλων μπορεί να είναι ελαττωμένη (όπως στην περίπτωση όσων υποβάλλονται σε παρατεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, ή όσων ο όγκος έχει διηθήσει στον μυελό των οστών).

Έχουν αναφερθεί περιστασιακά αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχές όγκου υγρών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση.

Υπάρχουν αναφορές αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) και θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1).

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες έχει συσχετιστεί με παροδικά μη φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα των οστών. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται αποτελέσματα απεικόνισης οστών.

Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Κινητοποίηση

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκρίσεις των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (μονοθεραπεία με φιλγραστίμη ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική

χημειοθεραπεία) στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός απόκλισης μεταξύ των ασθενών και μεταξύ των εργαστηριακών προσδιορισμών των κυττάρων CD34⁺ δείχνει ότι είναι δύσκολη η άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Κατά συνέπεια είναι δύσκολο να συστηθεί μια βέλτιστη μέθοδος. Η επιλογή της μεθόδου κινητοποίησης πρέπει να γίνεται με βάση τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί πολύ εκτεταμένη προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία είναι δυνατόν να μην εμφανίσουν επαρκή κινητοποίηση των PBPC, ώστε να επιτευχθεί η ελάχιστη συνιστώμενη απόδοση ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg) ή επιτάχυνση του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων στο φυσιολογικό στον ίδιο βαθμό.

Μερικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες προκαλούν ειδική τοξικότητα στη δεξαμενή αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την προγονική κινητοποίηση. Παράγοντες όπως η μελφάλη, η καρμουςτίνη (BCNU) και η καρβοπλατίνη, όταν χορηγούνται για μεγάλα διαστήματα πριν από τις προσπάθειες για προγονική κινητοποίηση μπορούν να μειώσουν την απόδοση των προγονικών κυττάρων. Όμως, η χορήγηση της μελφάλης, καρβοπλατίνης ή της BCNU μαζί με φιλγραστίμη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Όταν εξετάζεται η μεταμόσχευση των PBPC, συνιστάται να προγραμματίζεται η διαδικασία κινητοποίησης των βλαστοκυττάρων στα αρχικά στάδια του κύκλου αγωγής του ασθενούς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται ως προς τον αριθμό των προγονικών κυττάρων που κινητοποιούνται σε τέτοιους ασθενείς πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων. Εάν οι αποδόσεις είναι ανεπαρκείς, όπως υπολογίζονται σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, οι οποίες δεν απαιτούν υποστήριξη προγονικών κυττάρων.

Αξιολόγηση της απόδοσης των προγονικών κυττάρων

Κατά την αξιολόγηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που συλλέγονται σε ασθενείς υπό αγωγή με φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού. Τα αποτελέσματα ανάλυσης κυτταρομετρικής ροής των CD34⁺ κυττάρων ποικίλουν ανάλογα με την ακριβή χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία και οι αριθμοί που συνιστώνται σύμφωνα με μελέτες άλλων εργαστηρίων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των CD34⁺ κυττάρων που έχουν επανεγχυθεί και του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων δηλώνει μία περίπλοκη αλλά συνεχή σχέση.

Η σύσταση για ελάχιστη απόδοση $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg βασίζεται σε εμπειρία που αναφέρεται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και έχει ως αποτέλεσμα την επαρκή αιματολογική αποκατάσταση. Αποδόσεις μεγαλύτερες από αυτή φαίνεται ότι σχετίζονται με ταχύτερη ανάνηψη, ενώ μικρότερες με βραδύτερη ανάνηψη.

Ειδικές προφυλάξεις για υγιείς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Η κινητοποίηση των PBPC δεν παρέχει άμεσο κλινικό όφελος σε υγιείς δότες και πρέπει να εξετάζεται μόνο για τους σκοπούς της αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων.

Η κινητοποίηση των PBPC θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε δότες που πληρούν τα φυσιολογικά και εργαστηριακά κριτήρια επιλεξιμότητας για δωρεά βλαστοκυττάρων, με ιδιαίτερη προσοχή στις αιματολογικές παραμέτρους και σε λοιμώδεις νόσους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης δεν έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς δότες ηλικίας < 16 ετών ή > 60 ετών.

Παρατηρήθηκε παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από χορήγηση φιλγραστίμης και λευκαφαίρεσης στο 35% των ατόμων που μελετήθηκαν. Μεταξύ αυτών, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά αριθμού αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ και αποδόθηκαν στη διαδικασία λευκαφαίρεσης.

Σε περίπτωση που απαιτείται παραπάνω από μία λευκαφαίρεση, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε δότες με αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$ πριν τη λευκαφαίρεση· γενικά δεν πρέπει να διενεργείται λευκαφαίρεση εάν τα αιμοπετάλια είναι $< 75 \times 10^9/l$.

Δεν πρέπει να πραγματοποιείται λευκαφαίρεση σε δότες με διαταραχές της πηκτικότητας ή με γνωστές διαταραχές της αιμόστασης.

Οι δότες που λαμβάνουν G-CSF για κινητοποίηση των PBPC πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι αιματολογικές παράμετροι επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Ειδικές προφυλάξεις σε δέκτες αλλογενών PBPC που κινητοποιούνται με φιλγραστίμη

Τα πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μοσχεύματος των αλλογενών PBPC και του λήπτη μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος και χρόνιου GvHD σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με Σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία οι οποίοι αναπτύσσουν λευχαιμία ή παρουσιάζουν αποδείξεις λευχαιμικής εξέλιξης.

Αριθμός κυττάρων αίματος

Συμβαίνουν και άλλες αλλαγές στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας και παροδικών αυξήσεων των μυελογενών προγονικών κυττάρων, οι οποίες απαιτούν στενή παρακολούθηση των αριθμών των κυττάρων.

Εξέλιξη σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά τη διάγνωση σοβαρών χρόνιων ουδετεροπενιών, ώστε να διαχωρίζονται από άλλες αιμοποιητικές διαταραχές, όπως είναι η απλαστική αναιμία, η δυσπλασία του μυελού των οστών και η μυελογενής λευχαιμία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος και προσδιορισμός του διαφορικού τύπου καθώς και μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και εκτίμηση της μορφολογίας του μυελού των οστών και του καρυότυπου.

Έχουν παρουσιαστεί σε χαμηλή συχνότητα (περίπου 3%) περιστατικά μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) ή λευχαιμίας σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που είχαν λάβει αγωγή με φιλγραστίμη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Αυτή η παρατήρηση έγινε μόνο σε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και οι λευχαιμίες είναι φυσικές επιπλοκές της ασθένειας και η συσχέτιση τους με τη θεραπεία με φιλγραστίμη είναι ασαφής. Μία υποομάδα περίπου 12% των ασθενών που είχαν φυσιολογικές κυτταρογενετικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη της αγωγής, βρέθηκαν στη συνέχεια να έχουν ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της μονοσωμίας 7, σε επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση ρουτίνας. Είναι προς το παρόν ασαφές εάν μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία θα προδιέθετε τους ασθενείς σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή σε λευχαιμική εκτροπή. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες) μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να αποκλείονται αιτίες παροδικής ουδετεροπενίας, όπως ιογενείς λοιμώξεις.

Η αιματοουρία ήταν συχνή και σε ένα μικρό αριθμό ασθενών εμφανίστηκε πρωτεϊνουρία. Θα πρέπει να γίνονται συστηματικές αναλύσεις ούρων ώστε να παρακολουθούνται αυτές οι περιπτώσεις.

Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα νεογνά και σε ασθενείς με αυτοάνοση ουδετεροπενία.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Αριθμός κυττάρων αίματος

Ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας με φιλγραστίμη. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν πολύ γρήγορα και με μία σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στην αρχική δόση της φιλγραστίμης. Συνιστάται να προσδιορίζεται ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων καθημερινά τις πρώτες 2 - 3 ημέρες της χορήγησης φιλγραστίμης. Κατόπιν συνιστάται ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων να προσδιορίζεται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 2 εβδομάδες και ακολούθως μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Κατά τη διάρκεια διαλείπουσας δοσολογίας με 30 MU/ημέρα (300 μg/ημέρα) φιλγραστίμης, μπορεί να υπάρξουν μεγάλες διακυμάνσεις του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων των ασθενών σε σχέση με το χρόνο. Για να υπολογιστεί ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ενός ασθενούς στο κατώτερο σημείο ή ναδίρ, συνιστάται να λαμβάνονται δείγματα αίματος για μέτρηση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων ακριβώς πριν από κάθε προγραμματισμένη χορήγηση δόσης φιλγραστίμης.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Η μονοθεραπεία με φιλγραστίμη δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναιμία λόγω μυελοκατασταλτικών θεραπειών. Ως αποτέλεσμα της δυνατότητας λήψης υψηλότερων δόσεων ή μεγαλύτερου αριθμού αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων (βλέπε παραπάνω).

Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε ευκαιριακές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών όπως το σύμπλεγμα από *Mycobacterium avium* ή σε κακοήθειες όπως το λέμφωμα. Σε ασθενείς με γνωστές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών ή κακοήθεια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση της κατάλληλης αγωγής για την αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης επιπρόσθετα της χορήγησης της φιλγραστίμης για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην ουδετεροπενία που οφείλεται σε διηθητική λοίμωξη του μυελού των οστών ή σε κακοήθεια δεν έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί.

Έκδοχα

Το Filgrastim HEXAL περιέχει σορβιτόλη (E420). Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μωρά και νεαρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI). Φάρμακα (που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη) και χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και πρέπει να αντενδείκνυνται σε αυτόν τον πληθυσμό εκτός εάν υπάρχει απαραίτητη κλινική ανάγκη και δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές.

Αναλυτικό ιστορικό αναφορικά με τα συμπτώματα της HFI πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί οριστικά. Λαμβάνοντας υπόψη την ευαισθησία των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυελοειδών κυττάρων στη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η χρήση της φιλγραστίμης δε συνιστάται κατά το χρονικό διάστημα από 24 ώρες πριν μέχρι 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Η προκαταρκτική εμπειρία από ένα μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν συγχρόνως θεραπεία με φιλγραστίμη και 5-φθοριουρακίλη καταδεικνύει πως η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας ενδέχεται να επιδεινωθεί.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Δεδομένου ότι το λίθιο προάγει την απελευθέρωση των ουδετεροφύλων, είναι πιθανό να ενισχύει τη δράση της φιλγραστίμης. Παρ' όλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μία τέτοια αλληλεπίδραση είναι επιβλαβής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φιλγραστίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύων στα κουνέλια σε δόσεις υψηλά πολλαπλάσιες της κλινικής έκθεσης και παρουσία τοξικότητας στη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία στις οποίες τεκμηριώνεται δίοδος της φιλγραστίμης μέσω του πλακούντα σε έγκυες γυναίκες.

Το Filgrastim HEXAL δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φιλγραστίμη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Filgrastim HEXAL, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η φιλγραστίμη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική ικανότητα ή τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φιλγραστίμη μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ενδέχεται να παρουσιαστεί ζάλη μετά τη χορήγηση φιλγραστίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη περιλαμβάνουν τα εξής: αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, σοβαρή σπληνομεγαλία/ρήξη

σπλήνα, εξέλιξη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών ή μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος, καθώς και δρεπανοκυτταρική κρίση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η πυρεξία, το μυοσκελετικό άλγος (που περιλαμβάνει άλγος οστών, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό άλγος στο θώρακα, αυχεναλγία), αναιμία, έμετο και ναυτία. Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ασθενείς με καρκίνο το μυοσκελετικό άλγος ήταν ήπιο ή μέτριο στο 10% και σοβαρό στο 3% των ασθενών.

β. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σήψη Βρογχίτιδα Λοίμωξη άνω αναπνευστικού Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού ύ και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία ^ε	Σπληνομεγαλία ^α Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^ε	Λευκοκυττάρωση ^α	Ρήξη σπλήνα ^α Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση Εξωμυελική αιμοποίηση
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος			Υπερευαισθησία Υπερευαισθησία στο φάρμακο ^α Αντίδραση μοσχεύματος Υπερευαισθησία στο φάρμακο κατά ξενιστή ^β	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ελαττωμένη όρεξη ^ε Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Υπερουριχαιμία Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Γλυκόζη αίματος μειωμένη Ψευδοουρική αρθρίτιδα ^α (Πυροφωσφορική χονδρασβέσωση) Διαταραχές όγκου υγρών)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^α	Ζάλη Υπαισθησία Παραισθησία		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Υπόταση	Φλεβοαπο- φρακτική νόσος ^δ	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ^α Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αιμόπτυση ^ε Δύσπνοια Βήχας ^α Στοματοφαρυγγικός πόνος ^{α, ε} Επίσταξη	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ^α Αναπνευστική ανεπάρκεια ^α Πνευμονικό οίδημα ^α Πνευμονική αιμορραγία Διάμεση πνευμονοπάθεια ^α Πνευμονική διήθηση ^α Υποξία	
Διαταραχές του γαστρεντερικ ού	Διάρροια ^{α, ε} Έμετος ^{α, ε} Ναυτία ^α	Στοματικός πόνος Δυσκοιλιότητα ^ε		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατομεγαλία Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Ασπαρτική αμινοτρασφε- ράση αυξημένη γ-Γλουταμινική τρανσφεράση αυξημένη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία ^α	Εξάνθημα ^α Ερύθημα	Κηλιδοβλατι- δώδες εξάνθημα	Δερματική αγγειίτιδα ^α Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος ^γ	Μυϊκοί σπασμοί	Οστεοπόρωση	Οστική πυκνότητα μειωμένη Έξαρση ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Αιματουρία	Πρωτεϊνουρία	Σπειραματονεφρίτιδα Διαταραχές ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση ^α Φλεγμονή των βλεννογόνων ^α Πυρεξία	Θωρακικό άλγος ^α Άλγος ^α Αδυναμία ^α Κακουχία ^α Περιφερικό οίδημα ^ε	Αντίδραση στη θέση ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσει ς και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση κατά τη μετάγγιση ^ε		

^α Βλ. παράγραφο γ (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών)

^β Υπάρχουν αναφορές αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) και θανάτων σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παράγραφο γ)

^γ Περιλαμβάνει άλγος οστών, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, αυχεναλγία

^δ Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή κινητοποίηση των PBPC

^ε Ανεπιθύμητα συμβάντα με μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και που συσχετίστηκαν με τα επακόλουθα της υποκείμενης κακοήθειας ή της κυτταροτοξικής θεραπείας

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Οι αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας όπως αναφυλαξία, εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, δύσπνοια και υπόταση που εμφανίστηκαν κατά την αρχική ή επακόλουθη θεραπεία έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Γενικά, οι αναφορές ήταν συχνότερες μετά από χορήγηση IV. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας αιτιώδη σχέση. Η φιλγραστίμη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες

Στις κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, του πνευμονικού οιδήματος και της πνευμονικής διήθησης σε ορισμένες περιπτώσεις, με έκβαση την αναπνευστική ανεπάρκεια ή το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνα

Περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και ρήξης σπλήνα έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση φιλγραστίμης. Κάποιες περιπτώσεις ρήξης σπλήνα υπήρξαν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί με την χρήση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα σε προχωρημένο στάδιο, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές αγωγές χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δερματική αγγειίτιδα

Έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη. Ο μηχανισμός της αγγειίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη είναι άγνωστος. Κατά τη μακροχρόνια χρήση, έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα στο 2% των ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

Λευκοκυττάρωση

Παρατηρήθηκε λευκοκυττάρωση ($WBC > 50 \times 10^9/l$) στο 41% των φυσιολογικών δοτών και παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από χορήγηση φιλγραστίμης και λευκαφαίρεση στο 35% των δοτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Sweet

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις του συνδρόμου Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη.

Ψευδοουρική αρθρίτιδα (Πυροφωσφορική χονδρασβέστωση)

Έχει αναφερθεί ψευδοουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέστωση) σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη.

GvHD

Υπάρχουν αναφορές αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) και θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1).

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδηλώνουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοια στους ενήλικες και στα παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας την απουσία σχετιζόμενων με την ηλικία διαφορών στη φαρμακοκινητική της φιλγραστίμης. Το μόνο ανεπιθύμητο συμβάν που αναφέρθηκε με συνέπεια ήταν μυοσκελετικό άλγος, το οποίο δεν διαφέρει από την εμπειρία στον ενήλικο πληθυσμό.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την περαιτέρω αξιολόγηση της φιλγραστίμης στους παιδιατρικούς ασθενείς.

ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Γηριατρική χρήση

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με νεότερα ενήλικα (ηλικίας > 18 ετών) άτομα που έλαβαν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ενηλίκων ασθενών. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της φιλγραστίμης σε γηριατρικούς ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις της φιλγραστίμης.

Παιδιατρικοί ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία με φιλγραστίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας από φιλγραστίμη δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη συνήθως οδηγεί σε μείωση κατά 50% των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων εντός 1 έως 2 ημερών, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 1 έως 7 ημερών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, παράγοντες διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA02

Το Filgrastim HEXAL είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Ο ανθρώπινος παράγοντας G-CSF είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την παραγωγή και την αποδέσμευση των λειτουργικά ώριμων ουδετεροφίλων από το μυελό των οστών. Το Filgrastim HEXAL που περιέχει r-metHuG-CSF (φιλγραστίμη) προκαλεί σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα μέσα σε 24 ώρες, με μικρή αύξηση των μονοκυττάρων. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία η φιλγραστίμη μπορεί επίσης να επάγει μία μικρή αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων και βασεοφίλων σε σχέση με την αρχική τιμή· σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υπάρχει ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία πριν από την έναρξη της αγωγής. Η αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων είναι δόσοεξαρτώμενη στις συνιστώμενες δόσεις. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε ανταπόκριση προς τη φιλγραστίμη εμφανίζουν φυσιολογική ή αυξημένη λειτουργία όπως προκύπτει από δοκιμές χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Μετά το πέρας της θεραπείας με φιλγραστίμη, ο αριθμός των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων μειώνεται κατά 50% μέσα σε 1 - 2 ημέρες, και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 - 7 ημέρες.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντική μείωση της επίπτωσης, της σοβαρότητας και της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η θεραπεία με φιλγραστίμη μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της εμπύρετης ουδετεροπενίας, τη χρήση αντιβιοτικών και τη νοσηλεία στο νοσοκομείο μετά από χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή τη μυελοαφανιστική θεραπεία που ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η επίπτωση πυρετού και τεκμηριωμένων λοιμώξεων δε μειώθηκε σε καμία ομάδα. Η διάρκεια του πυρετού δε μειώθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χρήση της φιλγραστίμης, ως μονοθεραπεία ή μετά από χημειοθεραπεία, κινητοποιεί τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Αυτά τα αυτόλογα PBPC μπορούν να συλλεχθούν και να εγχυθούν μετά από κυτταροτοξική θεραπεία υψηλής δόσης, αντικαθιστώντας είτε συμπληρώνοντας τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Η έγχυση των PBPC επιταχύνει την αιμοποιητική ανάνηψη μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές και την ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Δέκτες αλλογενών PBPC που κινητοποιήθηκαν με φιλγραστίμη εμφάνισαν σημαντικά ταχύτερη αιματολογική ανάνηψη, που οδήγησε σε σημαντική μείωση του χρόνου για μη υποστηριζόμενη επαναφορά αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Μια αναδρομική Ευρωπαϊκή μελέτη αξιολόγησης της χρήσης του G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες, έδειξε αύξηση κινδύνου GvHD, θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (TRM) και θνησιμότητας όταν χορηγήθηκε G-CSF. Σε μια ξεχωριστή αναδρομική διεθνή μελέτη σε ασθενείς με οξείες και χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στον κίνδυνο GvHD, TRM και θνησιμότητας. Μια μετα-ανάλυση μελετών αλλογενών μεταμοσχεύσεων, που περιελάμβανε τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων δοκιμών, 8 αναδρομικών μελετών και μίας μελέτης ασθενών-μαρτύρων, δεν ανίχνευσε επίδραση στον κίνδυνο οξείας GvHD, χρόνιας GvHD, ή θνησιμότητας σχετιζόμενης με πρόωμη θεραπεία.

Σχετικός Κίνδυνος (95% CI) για GvHD και TRM Μετά από θεραπεία με G-CSF ύστερα από μεταμόσχευση μυελού των οστών					
Δημοσίευση	Περίοδος μελέτης	N	Οξεία GvHD Βαθμού II - IV	Χρόνια GvHD	TRM
Μετα-ανάλυση (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Ευρωπαϊκή Αναδρομική Μελέτη (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Διεθνής Αναδρομική Μελέτη (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Η ανάλυση περιλαμβάνει μελέτες που περιέχουν μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Μερικές μελέτες χρησιμοποίησαν GM-CSF

^b Η ανάλυση περιλαμβάνει ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου

Χρήση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες πριν την αλλογενή μεταμόσχευση των PBPC

Σε υγιείς δότες, μία δόση 1 MU/kg/ημέρα (10 µg/kg/ημέρα) χορηγούμενη υποδόρια για 4 - 5 διαδοχικές ημέρες επιτρέπει τη συλλογή $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg σωματικού βάρους λήπτη στην πλειοψηφία των δοτών μετά από δύο λευκαφαιρέσεις.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (σοβαρή συγγενής, κυκλική και ιδιοπαθής ουδετεροπενία) επάγει συνεχή αύξηση των ANC στο περιφερικό αίμα και μείωση των λοιμώξεων και των σχετιζόμενων με αυτές συμβαμάτων.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη διατηρεί τον αριθμό των ουδετεροφίλων σε φυσιολογικά επίπεδα για να επιτραπεί η προγραμματισμένη χορήγηση δόσεων αντιικτικής και/ή άλλης μυελοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν φιλγραστίμη εμφανίζουν αύξηση της αντιγραφής του HIV.

Όπως και άλλοι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο παράγοντας G-CSF έχει διεγερτικές ιδιότητες επί των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, διασταυρούμενες μελέτες εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων σε 204 υγιείς εθελοντές κατέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Filgrastim HEXAL ήταν συγκρίσιμες με εκείνες του προϊόντος αναφοράς μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση.

Απορρόφηση

Εφάπαξ υποδόρια δόση 0,5 MU/kg (5 μg/kg) είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό μετά από την παρέλευση χρόνου t_{max} της τάξης των $4,5 \pm 0,9$ ωρών. (μέση $\pm$ SD).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 ml/kg. Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρήθηκαν πάνω από 10 ng/ml για 8 - 16 ώρες. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης ορού της φιλγραστίμης, είτε χορηγείται ενδοφλέβια είτε υποδόρια.

Αποβολή

Ο διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής ορού της φιλγραστίμης μετά από εφάπαξ υποδόριες δόσεις κυμάνθηκε από 2,7 ώρες (1,0 MU/kg, 10 μg/kg) έως 5,7 ώρες (0,25 MU/kg, 2,5 μg/kg) και παρατάθηκε έπειτα από 7 ημέρες χορήγησης σε 8,5 - 14 ώρες, αντίστοιχα. Συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για χρονική περίοδο μέχρι 28 ημερών, σε ασθενείς σε ανάκαμψη μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν κατέδειξε ενδείξεις συσσώρευσης του φαρμάκου και συγκρίσιμη ημίσεια ζωή απέκκρισης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φιλγραστίμη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, διάρκειας έως 1 έτους, οι οποίες αποκάλυψαν αλλαγές που αποδίδονταν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των λευκοκυττάρων, της μυελοειδούς υπερπλασίας του μυελού των οστών, της εξωμυελικής παραγωγής κοκκιοκυττάρων και της διόγκωσης του σπλήνα. Όλες αυτές οι αλλαγές αντιστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην προγενετική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί σε αρουραίους και κουνέλια. Η ενδοφλέβια (80 μg/kg/ημέρα) χορήγηση φιλγραστίμης σε κουνέλια κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης ήταν τοξική για τη μητέρα, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στις αυτόματες αποβολές, στις απώλειες του εμβρύου μετά την εμφύτευση και μειώσεις στο μέσο μέγεθος των ζώντων νεογνών και στο βάρος των εμβρύων.

Με βάση τα αναφερόμενα δεδομένα για κάποιο άλλο προϊόν φιλγραστίμης παρόμοιο με το προϊόν φιλγραστίμης αναφοράς, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα ευρήματα και αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκών διαμαρτιών της διάπλασης σε δόση 100 µg/kg/ημέρα, μια δόση τοξική για τη μητέρα που αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 50 – 90 φορές μεγαλύτερη από τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με την κλινική δόση των 5 µg/kg/ημέρα. Το επίπεδο χωρίς παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για την εμβρυϊκή τοξικότητα σε αυτήν τη μελέτη ήταν 10 µg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 3 – 5 φορές μεγαλύτερη από τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με την κλινική δόση.

Σε εγκύους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα ή το έμβρυο σε δόσεις έως και 575 µg/kg/ημέρα. Στους απογόνους των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε φιλγραστίμη κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και της περιόδου γαλουχίας, παρουσιάστηκε μια καθυστέρηση στη διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων και μείωση της ανάπτυξης (≥ 20 µg/kg/ημέρα), καθώς και ελαφρά μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (100 µg/kg/ημέρα).

Η φιλγραστίμη δεν είχε καμία παρατηρούμενη επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλουταμικό οξύ
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Filgrastim HEXAL δεν πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Η αραιωμένη φιλγραστίμη μπορεί να απορροφηθεί από γυάλινα και πλαστικά υλικά, εκτός εάν είναι αραιωμένη σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) (βλέπε παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την αραιώση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση αραιωμένου διαλύματος για έγχυση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διάρκεια και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει φυσιολογικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Κατά τη διάρκεια ζωής του και με σκοπό την περιπατητική χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το προϊόν από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει στη θερμοκρασία δωματίου (όχι επάνω από 25 °C)

για μια ενιαία περίοδο έως 8 ημερών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να ξαναμπεί στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με βελόνη σύριγγας (ανοξείδωτος χάλυβας) και προστατευτικό κάλυμμα βελόνης, που περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 3, 5 ή 10 προγεμισμένες σύριγγες.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς την παρουσία σωματιδίων.

Η ακούσια έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης δεν επιδρά αρνητικά στην σταθερότητα της φιλγραστίνης.

Το Filgrastim HEXAL δεν περιέχει συντηρητικά. Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, οι σύριγγες του Filgrastim HEXAL είναι μόνο για μία χρήση.

Αραίωση πριν από τη χορήγηση (προαιρετική)

Εάν χρειαστεί, το Filgrastim HEXAL μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Η αραίωση μέχρι τελικής συγκέντρωσης < 0,2 MU/ml (2 µg/ml) δε συνιστάται σε καμία περίπτωση.

Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίνη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις < 1,5 MU/ml (15 µg/ml), θα πρέπει να προστεθεί ανθρώπινη λευκωματίνη (HSA) μέχρι τελικής συγκέντρωσης 2 mg/ml.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο 20 ml, συνολικές δόσεις φιλγραστίνης κάτω των 30 MU (300 µg) θα πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 ml διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης (Ph. Eur.) 200 mg/ml (20%).

Όταν αραιώνεται με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), η φιλγραστίνη είναι συμβατή με το γυαλί και με μία ποικιλία πλαστικών συμπεριλαμβανομένων του πολυβινυλοχλωριδίου, της πολυολεφίνης (συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και του πολυπροπυλενίου.

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνης καλύπτει τη βελόνη μετά την ένεση για την πρόληψη τραυματισμού από νυγμό με τη βελόνη. Αυτό δεν επηρεάζει το φυσιολογικό χειρισμό της σύριγγας. Ωθήστε το έμβολο αργά και σταθερά μέχρι να έχει χορηγηθεί ολόκληρη η δόση και να μην μπορεί το έμβολο να πιεστεί περαιτέρω. Ενώ συνεχίζετε να πιέζετε το έμβολο, απομακρύνετε τη σύριγγα από τον ασθενή. Όταν αφήσετε το έμβολο, το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνης θα καλύψει τη βελόνη.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Φεβρουαρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Νοεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της (των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Αυστρία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ ΠΟΥ ΦΕΡΕΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (που ισοδυναμούν με 300 μικρογραμμάρια) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (60 MU/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: γλουταμικό οξύ, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου, ενέσιμο ύδωρ και σορβιτόλη (E420). Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 προγεμισμένη σύριγγα με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
3 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
5 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
10 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μία χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Μετά την αραίωση να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ ΠΟΥ ΦΕΡΕΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (που ισοδυναμούν με 480 μικρογραμμάρια) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (96 MU/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: γλουταμικό οξύ, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου, ενέσιμο ύδωρ και σορβιτόλη (E420). Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 προγεμισμένη σύριγγα με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
3 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
5 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα
10 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη που φέρει προστατευτικό κάλυμμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μία χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Μετά την αραίωση να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/496/005
EU/1/08/496/006
EU/1/08/496/007
EU/1/08/496/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ ΠΟΥ ΦΕΡΕΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο ή έγχυση

φιλγραστίμη
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ ΠΟΥ ΦΕΡΕΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο ή έγχυση

φιλγραστίμη
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Filgrastim HEXAL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Filgrastim HEXAL
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Filgrastim HEXAL και ποια είναι η χρήση του

Το Filgrastim HEXAL είναι ένας αυξητικός παράγοντας των λευκοκυττάρων (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) και ανήκει σε μία κατηγορία πρωτεϊνών που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που παράγονται φυσικά από το ανθρώπινο σώμα αλλά μπορούν επίσης να κατασκευαστούν τεχνητά χρησιμοποιώντας βιοτεχνολογία για χρήση ως φάρμακο. Το Filgrastim HEXAL λειτουργεί υποβοηθώντας τον μυελό των οστών για την παραγωγή περισσότερων λευκοκυττάρων.

Μια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους και καθιστά το σώμα σας λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Το Filgrastim HEXAL διεγείρει τον μυελό των οστών για την παραγωγή νέων λευκοκυττάρων γρήγορα.

Το Filgrastim HEXAL μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά από αγωγή με χημειοθεραπεία για να βοηθήσει στην πρόληψη λοιμώξεων,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών για να βοηθήσει στην πρόληψη λοιμώξεων,
- πριν από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων για να βοηθήσει το μυελό των οστών να παράγει περισσότερα βλαστοκύτταρα τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να επιστραφούν στο σώμα σας μετά τη θεραπεία σας. Αυτά μπορούν να ληφθούν από εσάς ή από ένα δότη. Τα βλαστοκύτταρα μπορούν στη συνέχεια να επιστραφούν στο μυελό των οστών και να παράγουν κύτταρα του αίματος,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων εάν πάσχετε από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία για να βοηθήσει στην πρόληψη λοιμώξεων,
- σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, όπου θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL

Μην χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φιλγραστίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας **εάν έχετε:**

- οστεοπόρωση (πάθηση των οστών),
- δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς το Filgrastim HEXAL μπορεί να προκαλέσει δρεπανοκυτταρική κρίση.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Filgrastim HEXAL, εάν:

- αισθανθείτε πόνο στην άνω αριστερή πλευρά του στομάχου (της κοιλιάς) σας, πόνο κάτω από το αριστερό τμήμα του θώρακα ή πόνο στην κορυφή του αριστερού ώμου σας [αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα διόγκωσης του σπλήνα (σπληνομεγαλία), ή ενδεχομένως ρήξης του σπλήνα].
- παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες [αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μείωσης των αιμοπεταλίων του αίματος (θρομβοπενία), με μειωμένη ικανότητα πήξης του αίματός σας].
- έχετε αιφνίδια σημεία αλλεργίας όπως εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση στο δέρμα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή άλλων μερών του σώματος, δύσπνοια, συριγμός ή δυσκολία στην αναπνοή, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης βαριάς μορφής (υπερευαισθησία).
- εμφανίσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα καφέ χρώματος ή παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως (σπειραματονεφρίτιδα).
- έχετε συμπτώματα φλεγμονής της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό)· αυτό έχει αναφερθεί σπανίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς και σε υγιείς δότες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Ενημερώστε τον γιατρό σας στην περίπτωση που παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Απώλεια ανταπόκρισης στη φιλγραστίμη

Εάν αντιμετωπίσετε απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης κατά τη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο γιατρός σας θα διερευνήσει τους λόγους, συμπεριλαμβανομένου του εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα που εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα της φιλγραστίμης.

Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας παρακολουθεί στενά, βλ. παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν είστε ασθενής με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του αίματος (λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο [MDS]). Πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους σας για ανάπτυξη καρκίνων του αίματος και ποιες εξετάσεις πρέπει να γίνουν. Εάν αναπτύξετε ή είναι πιθανό να αναπτύξετε καρκίνους του αίματος, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν είστε δότης βλαστοκυττάρων, πρέπει να είστε ηλικίας μεταξύ 16 και 60 ετών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που διεγείρουν τα λευκοκύτταρα του αίματος.

Το Filgrastim HEXAL ανήκει σε μια ομάδα προϊόντων που διεγείρουν την παραγωγή των λευκοκυττάρων. Ο γιατρός σας θα πρέπει πάντα να καταγράφει το ακριβές φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείτε.

Άλλα φάρμακα και Filgrastim HEXAL

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Το Filgrastim HEXAL δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.

Το Filgrastim HEXAL δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:

- είστε έγκυος ή θηλάζετε,
- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή
- σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Filgrastim HEXAL, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εκτός αν λάβετε άλλες οδηγίες από τον γιατρό σας, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό εάν χρησιμοποιείτε το Filgrastim HEXAL.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Filgrastim HEXAL μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Συνιστάται να περιμένετε για να δείτε πώς αισθάνεστε αφού πάρετε το Filgrastim HEXAL και πριν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Το Filgrastim HEXAL περιέχει σορβιτόλη και νάτριο

Το Filgrastim HEXAL περιέχει σορβιτόλη (E420).

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς (ή το παιδί σας) δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε HFI ή εάν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να πάρει γλυκά φαγητά ή ποτά επειδή προκαλείται τάση για έμετο, έμετος ή έχει δυσάρεστες επιδράσεις όπως φούσκωμα, κράμπες στο στομάχι ή διάρροια.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς χορηγείται το Filgrastim HEXAL και πόση ποσότητα πρέπει να χρησιμοποιώ;

Το Filgrastim HEXAL συνήθως χορηγείται ως ημερήσια ένεση στον ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα (γνωστή ως υποδόρια ένεση). Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως ημερήσια αργή ένεση μέσα στη φλέβα (γνωστή ως ενδοφλέβια έγχυση). Η συνήθης δόση ποικίλλει ανάλογα με την πάθηση και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Filgrastim HEXAL πρέπει να παίρνετε.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά από χημειοθεραπεία:
Θα λάβετε κανονικά την πρώτη δόση του Filgrastim HEXAL τουλάχιστον 24 ώρες μετά από τη χημειοθεραπεία σας και τουλάχιστον 24 ώρες αφού υποβληθείτε στη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Εσείς, ή τα άτομα που σας φροντίζουν, μπορείτε να εκπαιδευτείτε να κάνετε τις υποδόριες ενέσεις, ώστε να μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας στο σπίτι. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να το επιχειρήσετε αυτό παρά μόνον εάν έχετε λάβει πρώτα επαρκή εκπαίδευση από τον επαγγελματία υγείας.

Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνω το Filgrastim HEXAL;

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Filgrastim HEXAL μέχρι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας να είναι φυσιολογικός. Θα διεξάγονται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο σώμα σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο θα χρειαστεί να παίρνετε το Filgrastim HEXAL.

Χρήση σε παιδιά

Το Filgrastim HEXAL χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή που πάσχουν από σοβαρά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία). Η δοσολογία στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι η ίδια όπως και για τους ενήλικες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Filgrastim HEXAL από την κανονική

Μην αυξάνετε τη δόση που σας έχει χορηγήσει ο γιατρός σας. Εάν νομίζετε ότι πήρατε περισσότερο απ' όσο πρέπει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Filgrastim HEXAL

Εάν παραλείψατε μία ένεση, ή πήρατε πολύ μικρή ποσότητα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση όπως αδυναμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου (αναφυλαξία), δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα) και λαχάνιασμα (δύσπνοια).
- εάν εμφανίσετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- εάν αισθανθείτε πόνο στην άνω αριστερή πλευρά του στομάχου (της κοιλιάς) σας, πόνο κάτω από το αριστερό τμήμα του θώρακα ή πόνο στην κορυφή του ώμου σας, καθώς αυτό μπορεί να είναι ένα πρόβλημα στον σπλήνα σας [διόγκωση του σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή ρήξη του σπλήνα].
- εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και έχετε αίμα στα ούρα σας (αιματουρία). Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει τακτικά τα ούρα σας εάν παρουσιάσετε αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν βρεθεί πρωτεΐνη στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία).
- εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή συνδυασμό τους:
 - οίδημα ή πρήξιμο, που μπορεί να συνδέεται με μειωμένη συχνότητα ούρησης, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακή διόγκωση και αίσθημα πληρότητας και γενική αίσθηση κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά γενικά εξελίσσονται με ταχείς ρυθμούς.

Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών» η οποία προκαλεί την διαφυγή του αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία μέσα στο σώμα σας και χρειάζεται επείγοντως ιατρική φροντίδα.

- εάν εμφανίσετε κάποιον συνδυασμό οποιωνδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:
 - πυρετό ή ρίγη ή αίσθημα ψύχους, αίσθημα αυξημένων καρδιακών παλμών, σύγχυση ή αποπροσανατολισμό, λαχάνιασμα, υπερβολικό πόνο ή δυσφορία και υγρό ή ιδρωμένο δέρμα.

Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που αποκαλείται «σηψαιμία» (επίσης, «δηλητηρίαση αίματος»), μια σοβαρή λοίμωξη με φλεγμονώδη απόκριση ολόκληρου του σώματος που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.

- εάν εμφανίσετε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα). Έχει παρατηρηθεί νεφρική βλάβη σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη. Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα καφέ χρώματος ή παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως.

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση της φιλγραστίμης είναι πόνος στους μύες ή στα οστά σας (μυοσκελετικός πόνος), ο οποίος μπορεί να ελεγχθεί παίρνοντας κοινά παυσίπονα (αναλγητικά). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυελού των οστών, μπορεί να εμφανιστεί Αντίδραση Μοσχεύματος κατά Ξενιστή (GvHD) - αυτή είναι μια αντίδραση των κυττάρων του δότη κατά του ασθενούς που λαμβάνει το μόσχευμα: τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα στις παλάμες των χεριών σας ή στα πέλματα των ποδιών σας και έλκος και πληγές στο στόμα, το έντερο, το ήπαρ, το δέρμα σας, ή τα μάτια, τους πνεύμονες, τον κόλπο και τις αρθρώσεις σας. Σε υγιείς δότες βλαστοκυττάρων παρατηρείται πολύ συχνά αύξηση στα λευκοκύτταρα του αίματος (λευκοκυττάρωση) και μείωση των αιμοπεταλίων η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία). Αυτά θα παρακολουθούνται από τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση των αιμοπεταλίων, που μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- κεφαλαλγία
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- ασυνήθιστη απώλεια τριχοφυΐας ή αραίωση των μαλλιών (αλωπεκία)
- κόπωση (κόπωση)
- πόνος και πρήξιμο της εσωτερικής επένδυσης του γαστρεντερικού συστήματος από το στόμα έως τον πρωκτό (φλεγμονή των βλεννογόνων)
- πυρετός (πυρεξία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή των πνευμόνων (βρογχίτιδα)
- λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού
- λοίμωξη ουροποιητικής οδού
- ελαττωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- ελαττωμένο αίσθημα ευαισθησίας, ειδικά του δέρματος (υπαισθησία)
- τσίμπημα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών (παραισθησία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας
- βήχας με αίμα (αιμόπτυση)
- πόνος στο στόμα και τον λαιμό (στοματοφαρυγγικός πόνος)
- αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη)
- δυσκοιλιότητα

- στοματικός πόνος
- διόγκωση ήπατος (ηπατομεγαλία)
- εξάνθημα
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία)
- θωρακικός πόνος
- πόνος
- γενικευμένη αδυναμία (ασθένεια)
- γενικό αίσθημα αδυναμίας (κακουχία)
- πρήξιμο στα χέρια και τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- αύξηση συγκεκριμένων ενζύμων στο αίμα
- αλλαγές στη χημεία του σώματος
- αντίδραση κατά τη μετάγγιση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- απόρριψη του μεταμοσχευμένου μυελού των οστών (αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή)
- υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα (υπερουριχαιμία) (Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο)
- ηπατική βλάβη από απόφραξη των μικρών φλεβών εντός του ήπατος (φλεβοαποφρακτική νόσος)
- οι πνεύμονες δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε, προκαλώντας λαχάνιασμα (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- πρήξιμο και/ή υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- μη φυσιολογική ακτινογραφία πνεύμονα (πνευμονική διήθηση)
- αιμορραγία από τον πνεύμονα (πνευμονική αιμορραγία)
- έλλειψη απορρόφησης του οξυγόνου στον πνεύμονα (υποξία)
- δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- νόσος που κάνει τα οστά λιγότερο πυκνά, καθιστώντας τα πιο αδύναμα, εύθρυπτα και αυξάνοντας την πιθανότητα κατάγματος (οστεοπόρωση)
- αντίδραση στη θέση της ένεσης

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 1.000 άτομα):

- σοβαρός πόνος στα οστά, στο θώρακα, στο έντερο ή στις αρθρώσεις (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- αιφνίδια, απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεων, παρόμοιος με αυτόν της ουρικής αρθρίτιδας (ψευδοαρθρίτιδα)
- αλλαγή στον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός σας ρυθμίζει τα υγρά μέσα στο σώμα σας και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο (διαταραχές όγκου υγρών)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα (δερματική αγγειίτιδα)
- ερυθροκυανού χρώματος, επηρμένες, επώδυνες βλάβες στα άκρα και κάποιες φορές στο πρόσωπο και στο λαιμό, με πυρετό (σύνδρομο Sweet)
- επιδείνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ασυνήθιστη αλλαγή στα ούρα
- οστική πυκνότητα μειωμένη
- φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό), βλ. παράγραφο 2
- σχηματισμός κυττάρων αίματος εκτός του μυελού των οστών (εξωμυελική αιμοποίηση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Filgrastim HEXAL

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της σύριγγας μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η τυχαία κατάψυξη δεν θα βλάψει το Filgrastim HEXAL.

Η σύριγγα μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να τοποθετηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25 °C) για μια ενιαία περίοδο έως 8 ημερών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αποχρωματισμό, θολότητα ή σωματίδια. Θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό υγρό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Filgrastim HEXAL

- Η δραστική ουσία είναι η φιλγραστίμη.
Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα: Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 MU φιλγραστίμης σε 0,5 ml, που αντιστοιχεί σε 60 MU/ml.
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα: Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 MU φιλγραστίμης σε 0,5 ml, που αντιστοιχεί σε 96 MU/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλουταμικό οξύ, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το Filgrastim HEXAL περιέχει σορβιτόλη και νάτριο».

Εμφάνιση του Filgrastim HEXAL και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Filgrastim HEXAL είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κιτρινωπό ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα.

Το Filgrastim HEXAL διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 3, 5 ή 10 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη σύριγγας και προστατευτικό κάλυμμα βελόνης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

България

Hexal AG
Тел.: +49 8024 908 0

Luxembourg/Luxemburg

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Česká republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Magyarország

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Hexal AG
Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

Malta

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

España

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

France
Hexal AG
Tél: +49 8024 908 0

România
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Hrvatska
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenija
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ireland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Italia
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland
Hexal AG
Puh/Tel: +49 8024 908 0

Κύπρος
SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

United Kingdom (Northern Ireland)
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

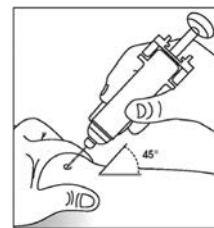
Οδηγίες για το πώς θα κάνετε την ένεση στον εαυτό σας

Αυτή η παράγραφος περιέχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Filgrastim HEXAL. **Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να κάνετε ένεση μόνοι σας παρά μόνο εάν έχετε ειδικά εκπαιδευτεί από το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.** Το Filgrastim HEXAL διατίθεται με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξει πώς να το χρησιμοποιείτε. Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης ή εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ζητήσετε τη βοήθεια του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Προσοχή: Μην χρησιμοποιήσετε εάν η σύριγγα έπεσε σε μία σκληρή επιφάνεια ή έπεσε μετά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.

1. Πλύνετε τα χέρια σας.
2. Αφαιρέστε μία σύριγγα από τη συσκευασία και αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνη σύριγγας. Οι σύριγγες φέρουν ανάγλυφους διαβαθμισμένους δακτύλιους που επιτρέπουν τη μερική χρήση, εάν απαιτείται. Κάθε διαβαθμισμένος δακτύλιος αντιστοιχεί σε όγκο 0,1 ml. Εάν απαιτείται μερική χρήση μιας σύριγγας, αφαιρέστε το περιττό διάλυμα πριν από την ένεση.
3. Καθαρίστε το δέρμα στη θέση της ένεσης χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα.
4. Σχηματίστε μια πτυχή δέρματος τσιμπώντας το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη.

5. Εισάγετε τη βελόνα μέσα στην πτυχή του δέρματος με μια γρήγορη, σταθερή κίνηση. Ενέστε το διάλυμα του Filgrastim HEXAL όπως σας έχει δείξει ο γιατρός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
6. Ενώ κρατάτε το δέρμα σας, ωθήστε το έμβολο αργά και σταθερά μέχρι να χορηγηθεί όλη η δόση και να μην μπορεί το έμβολο να πιεστεί περαιτέρω. Δεν πρέπει να χαλαρώσετε την πίεση που ασκείτε στο έμβολο!
7. Αφού ενέσετε το υγρό, αφαιρέστε τη βελόνη ενώ διατηρείτε την πίεση στο έμβολο και μετά ελευθερώστε το δέρμα σας.
8. Αφήστε το έμβολο. Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνης θα μετακινηθεί γρήγορα για να καλύψει τη βελόνη.
9. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα. Χρησιμοποιήστε κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση.



Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διανυγή διαλύματα χωρίς την παρουσία σωματιδίων. Η ακούσια έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης δεν επιδρά αρνητικά στην σταθερότητα του Filgrastim HEXAL.

Το Filgrastim HEXAL δεν περιέχει συντηρητικά: Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, οι σύριγγες του Filgrastim HEXAL είναι μόνο για μία χρήση.

Αραίωση πριν από τη χορήγηση (προαιρετική)

Εάν απαιτείται, το Filgrastim HEXAL μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Το Filgrastim HEXAL δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

Αραίωση σε τελική συγκέντρωση $< 0,2$ MU/ml (2 μικρογραμμάρια/ml) δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση.

Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις $< 1,5$ MU/ml (15 μικρογραμμάρια/ml), θα πρέπει να προστεθεί ανθρώπινη λευκωματίνη (HSA) μέχρι τελικής συγκέντρωσης 2 mg/ml.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο 20 ml, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης κάτω των 30 MU (300 μικρογραμμάρια) θα πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 ml διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης (Ph. Eur.) 200 mg/ml (20%).

Όταν αραιώνεται με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), η φιλγραστίμη είναι συμβατή με το γυαλί και με μία ποικιλία πλαστικών συμπεριλαμβανομένων του πολυβινυλοχλωριδίου, της πολυολεφίνης (συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και του πολυπροπυλενίου.

Μετά την αραίωση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διάρκεια και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C , εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Χρήση της προγεμισμένης σύριγγας με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Το προστατευτικό κάλυμμα βελόνης καλύπτει τη βελόνη μετά την ένεση για να αποτραπεί ενδεχόμενος τραυματισμός από τρύπημα της βελόνης. Αυτό δεν επηρεάζει την κανονική λειτουργία της σύριγγας. Πιέστε το έμβολο αργά και ομαλά μέχρι να χορηγηθεί ολόκληρη η δόση και το έμβολο

να μην μπορεί να πιεστεί περαιτέρω. Ενώ διατηρείτε την πίεση στο έμβολο, αφαιρέστε τη σύριγγα από τον ασθενή. Το προστατευτικό κάλυμμα βελόνης θα καλύψει τη βελόνη όταν απελευθερώσετε το έμβολο.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.