

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Grastofil 30 MU/0,5 ml διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (MU)/300 μικρογραμμάρια φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,6 mg/ml) διάλυμα για ένεση ή έγχυση.

Η Φιλγραστίμη είναι ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας μεθειονυλικής ανθρώπινης διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων που παράγεται σε *Escherichia coli* (BL21) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διανυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Grastofil ενδείκνυται για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήθεια (με την εξαίρεση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων) και για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοσφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών και που θεωρούνται ότι αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης σοβαρής ουδετεροπενίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Grastofil είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Το Grastofil ενδείκνυται για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC).

Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή συγγενή, κυκλική, ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) της τάξης του $0,5 \times 10^9/l$ και ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων ή λοιμώξεων που υποτροπίασαν, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση του Grastofil για την αύξηση των αριθμών των ουδετερόφιλων και τη μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με λοίμωξη.

Το Grastofil ενδείκνυται για τη θεραπεία της επίμονης ουδετεροπενίας (ANC μικρότερος ή ίσος με $1,0 \times 10^9/l$) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, για τη μείωση του κινδύνου βακτηριακών λοιμώξεων όταν άλλες επιλογές για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Grastofil πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνεργασία με ογκολογικό κέντρο που έχει εμπειρία στη θεραπεία και αιματολογία όσον αφορά τον παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και που διαθέτει τις απαραίτητες διαγνωστικές εγκαταστάσεις. Οι διαδικασίες κινητοποίησης και αφαίρεσης πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνεργασία με ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο με αποδεκτή εμπειρία σε αυτόν τον τομέα και όπου η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μπορεί να γίνει με ορθό τρόπο.

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Δοσολογία

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

Η ημερήσια δοσολογία με Grastofil πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδύρ ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Μετά την καθιερωμένη χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, λεμφώματα και λεμφοειδή λευχαιμία, αναμένεται ότι η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την εκπλήρωση αυτών των κριτηρίων θα είναι έως 14 ημέρες. Μετά από θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης για οξεία μυελογενή λευχαιμία, η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (έως 38 ημέρες) ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το πρόγραμμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, παρατηρείται συνήθως μια παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων 1 - 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με Grastofil. Ωστόσο, για να υπάρχει συνεχής θεραπευτική ανταπόκριση, η θεραπεία με Grastofil δεν πρέπει να διακόπτεται πριν να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδύρ και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Δεν συνιστάται πρόωμη διακοπή της θεραπείας με Grastofil πριν να επιτευχθεί το αναμενόμενο ναδύρ των ουδετερόφιλων.

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil ενδέχεται να δοθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση αραιωμένη σε 5% διάλυμα γλυκόζης χορηγούμενη επί 30 λεπτά (βλ. παράγραφο 6.6). Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι προτιμητέα η υποδόρια οδός. Υπάρχουν κάποιες αποδείξεις από μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια δοσολογία ενδεχομένως να μειώνει τη διάρκεια της επίδρασης. Δεν είναι σαφής η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος όσον αφορά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την ατομική κλινική κατάσταση.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης Grastofil είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα). Η πρώτη δόση Grastofil πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την ένεση/έγχυση μυελού των οστών.

Μετά την υπέρβαση του ναδύρ των ουδετερόφιλων, η ημερήσια δόση Grastofil πρέπει να τιτλοποιείται έναντι της ανταπόκρισης των ουδετερόφιλων ως ακολούθως:

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)	Προσαρμογή της δόσης Grastofil
--------------------------------------	--------------------------------

ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l για 3 συνεχείς ημέρες	Μείωση σε 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα)
Στη συνέχεια, εάν ο ANC παραμείνει > 1,0 x 10 ⁹ /l για 3 ακόμα συνεχείς ημέρες	Διακοπή του Grastofil
Εάν ο ANC μειωθεί σε < 1,0 x 10 ⁹ /l κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, η δόση του Grastofil πρέπει να αυξηθεί ξανά σταδιακά σύμφωνα με τα παραπάνω βήματα	
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil ενδέχεται να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια ένεση/έγχυση διάρκειας 30 λεπτών ή 24 ωρών ή να χορηγηθεί μέσω συνεχούς υποδόριας ένεσης/έγχυσης διάρκειας 24 ωρών. Το Grastofil πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL 5% διαλύματος γλυκόζης (βλ. 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 Grastofil για κινητοποίηση των PBPC όταν χρησιμοποιείται μόνη της είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) για 5-7 συνεχείς ημέρες. Η χρονική στιγμή της λευκαφαίρεσης: μία ή δύο λευκαφαιρέσεις τις ημέρες 5 και 6 είναι συχνά επαρκής. Υπό άλλες περιστάσεις, ενδεχομένως να χρειαστούν περισσότερες λευκαφαιρέσεις. Η δοσολογία του Grastofil πρέπει να διατηρείται μέχρι και την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η συνιστώμενη δόση Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) από την πρώτη ημέρα μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδίρ των ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Η λευκαφαίρεση πρέπει να γίνεται στο χρονικό διάστημα όταν ο ANC αυξηθεί από < 0,5 x 10⁹/l σε > 5,0 x 10⁹/l. Στους ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συνήθως αρκετή. Υπό άλλες περιστάσεις, συνιστώνται περισσότερες λευκαφαιρέσεις.

Τρόπος χορήγησης

Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC όταν χρησιμοποιείται μόνο του

Το Grastofil ενδέχεται να χορηγηθεί ως υποδόρια συνεχής έγχυση διάρκειας 24 ωρών ή υποδόρια ένεση. Για τις ενέσεις/έγχυσεις το Grastofil πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL 5% διαλύματος γλυκόζης (βλ. παράγραφο 6.6).

Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία

Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

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

Δοσολογία

Για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες, το Grastofil πρέπει να χορηγείται σε 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) για 4 - 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση πρέπει να αρχίσει την 5^η ημέρα και να συνεχιστεί μέχρι την 6^η ημέρα, εάν χρειάζεται, για να συλλεχθούν 4x10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους λήπτη.

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

Δοσολογία

Συγγενής ουδετεροπενία: η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1,2 MU/kg/ημέρα (12 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Αναπροσαρμογή της δόσης: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται καθημερινά μέσω υποδόριας ένεσης μέχρις ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων φθάσει και μπορέσει να διατηρηθεί σε περισσότερα από $1,5 \times 10^9/L$. Όταν ληφθεί ανταπόκριση, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση διατήρησης αυτού του επιπέδου. Απαιτείται μακροχρόνια καθημερινή χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετερόφιλων. Μετά από μία έως δύο εβδομάδες θεραπείας, η αρχική δόση μπορεί να διπλασιαστεί ή να μειωθεί στο ήμισυ ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Ακολουθώντας, η δόση μπορεί να προσαρμόζεται ατομικά κάθε 1-2 εβδομάδες για να διατηρηθεί ο μέσος αριθμός ουδετερόφιλων μεταξύ $1,5 \times 10^9/L$ και $10 \times 10^9/L$. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός πιο γρήγορου προγράμματος σταδιακής αύξησης της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, το 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκε είχε πλήρη ανταπόκριση σε δόσεις $\leq 2,4$ MU/kg/ημέρα (24 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα). Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης του Grastofil σε δόσεις άνω των 2,4 MU/kg/ημέρα (24 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) σε ασθενείς με SCN.

Τρόπος χορήγησης

Συγγενής, ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Δοσολογία

Για αναστροφή της ουδετεροπενίας

Η συνιστώμενη δόση έναρξης Grastofil είναι 0,1 MU / kg / ημέρα (1 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) με τιτλοποίηση έως το ανώτατο όριο των 0,4 MU/kg/ημέρα (4 μg/kg/ημέρα) έως ότου επιτευχθεί και διατηρηθεί ένας φυσιολογικός αριθμός ουδετερόφιλων ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Σε κλινικές μελέτες, > 90% των ασθενών ανταποκρίθηκε σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μία διάμεση τιμή 2 ημέρες.

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (< 10%), χρειάστηκαν δόσεις μέχρι και 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μg/kg/ημέρα) για την επίτευξη αναστροφής της ουδετεροπενίας.

Για διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων

Όταν επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων. Συνιστάται αναπροσαρμογή της αρχικής δόσης σε δοσολογία με 30 MU/ημέρα (300 μικρογραμμάρια/ημέρα) κάθε δεύτερη ημέρα. Μπορεί να χρειαστεί και περαιτέρω αναπροσαρμογή της δόσης, όπως καθορίζεται από τον ANC του ασθενούς, για να διατηρηθεί ο αριθμός των ουδετερόφιλων σε $> 2,0 \times 10^9/L$. Σε κλινικές μελέτες, απαιτήθηκε δοσολογία με 30 MU/ημέρα (300 μικρογραμμάρια/ημέρα) 1 - 7 ημέρες την εβδομάδα για να διατηρηθεί ο $ANC > 2,0 \times 10^9/L$, με διάμεση συχνότητα δόσης τις 3 ημέρες την εβδομάδα. Ενδέχεται να απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση για να διατηρηθεί ο $ANC > 2,0 \times 10^9/L$.

Τρόπος χορήγησης

Αναστροφή της ουδετεροπενίας ή διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες με φιλγραστίμη έχει συμπεριληφθεί ένας μικρός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών, αλλά ειδικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε αυτή την ομάδα και ως εκ τούτου ειδικές δοσολογικές συστάσεις δεν μπορούν να γίνουν.

Ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Οι μελέτες με φιλγραστίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι εμφανίζει ένα παρεμφερές φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ με αυτό που παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρική χρήση σε περιπτώσεις SCN και καρκίνου

Εξήντα-πέντε τοις εκατό των ασθενών που μελετήθηκαν στο πρόγραμμα της δοκιμής SCN, ήταν κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν σαφής για αυτήν την ηλικιακή ομάδα, η οποία περιλάμβανε τους περισσότερους ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρξαν διαφορές στα προφίλ ασφάλειας για παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για SCN.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες τόσο σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι δοσολογικές συστάσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι οι ίδιες με εκείνες στους 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

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε όλες τις ενδείξεις

Υπερευαισθησία

Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι οποίες παρουσιάστηκαν κατά την αρχική ή επακόλουθη θεραπεία, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη. Διακόψτε μόνιμα τη φιλγραστίμη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μην χορηγείτε φιλγραστίμη σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φιλγραστίμη ή στην πενκφιλγραστίμη.

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάμεση πνευμονοπάθεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδεχομένως να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά ευρήματα πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της

φιλγραστίμης και να χορηγείται κατάλληλη αγωγή.

Σπειραματονεφρίτιδα

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

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, που ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία, έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. 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 και την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπληνός

Γενικά ασυμπτωματικές περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπληνός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς και φυσιολογικούς δότες μετά από τη χορήγηση φιλγραστίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης σπληνός ήταν θανατηφόρες. Επομένως, το μέγεθος του σπλήνα θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται η διάγνωση ρήξης σπληνός σε δότες ή/και ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα ή στο άκρο του ώμου. Διαπιστώθηκε ότι οι μειώσεις της δόσης επιβράδυναν ή διέκοψαν την πρόοδο της διόγκωσης του σπλήνα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, και το 3% των ασθενών χρειάστηκαν σπληνεκτομή.

Κακοήθης κυτταρική ανάπτυξη

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων μπορεί να προάγει την ανάπτυξη μυελοειδών κυττάρων *in vitro* και παρόμοιες επιδράσεις ενδέχεται 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 μακροχρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η φιλγραστίμη δεν ενδείκνυται για χρήση σε αυτές τις καταστάσεις. Ειδική 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 AML, η φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με καλή κυτταρογενετική προδιάθεση [t(8; 21), t(15; 17) και inv(16)] δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας με φιλγραστίμη. Πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που αναπτύσσουν θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < $100 \times 10^9/l$).

Λευκοκυττάρωση

Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων $100 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτεροι σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των ασθενών με καρκίνο που έλαβαν φιλγραστίμη σε δόσεις άνω των 0,3 MU/kg/ημέρα (3 mg/kg/ημέρα). Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν άμεσα σε αυτόν το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Ωστόσο, εν όψει των πιθανών κινδύνων που

σχετίζονται με σοβαρή λευκοκυττάρωση, πρέπει να εξετάζεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα ο αριθμός λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη. Εάν οι αριθμοί των λευκοκυττάρων υπερβούν το $50 \times 10^9/l$ μετά το αναμενόμενο ναδίρ, η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Όταν χορηγείται για την κινητοποίηση των PBPC, η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία της, εάν οι αριθμοί των λευκοκυττάρων αυξηθούν σε $> 70 \times 10^9/l$.

Ανοσογονικότητα

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα ποσοστά παραγωγής αντισωμάτων ενάντια στη φιλγραστίμη είναι γενικά χαμηλά. Δεσμευτικά αντισώματα εμφανίζονται όπως είναι αναμενόμενο με όλες τις βιολογικές θεραπείες· ωστόσο, δεν έχουν συσχετισθεί με ουδετεροποιητική δράση επί του παρόντος.

Αορτίτιδα

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 προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με συννοσηρότητες

Ειδικές προφυλάξεις στο στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία
Έχουν αναφερθεί κρίσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρες, με τη χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι γιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν φιλγραστίμη σε ασθενείς με στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Οστεοπόρωση

Η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας ενδεχομένως να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενες οστεοπορωτικές οστικές διαταραχές, οι οποίοι υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία με φιλγραστίμη για περισσότερο από 6 μήνες.

Ειδικές προφυλάξεις για καρκινοπαθείς

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

Κίνδυνοι που σχετίζονται με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων διότι δεν έχει αποδειχθεί βελτιωμένη έκβαση του όγκου και οι εντατικοποιημένες δόσεις χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδεχομένως να οδηγήσουν σε αυξημένες τοξικότητες, όπως καρδιακές, πνευμονικές, νευρολογικές και δερματολογικές επιδράσεις (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τα ειδικά χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται).

Επίδραση της χημειοθεραπείας στα ερυθροκύτταρα και θρομβοκύτταρα

Η θεραπεία με φιλγραστίμη από μόνη της δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία που οφείλονται σε μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Λόγω της πιθανότητας να χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας (π.χ. πλήρεις δόσεις του συνταγογραφημένου προγράμματος), ο ασθενής ενδεχομένως να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση μεμονωμένου ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία.

Έχει καταδειχθεί ότι η χρήση PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη μειώνει το βάθος και τη

διάρκεια της θρομβοπενίας μετά από μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία.

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

Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) και η οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ) έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της πεγκφιλγραστίμης, ενός εναλλακτικού φαρμάκου G-CSF, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της φιλγραστίμης και του ΜΔΣ/ΟΜΛ. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ΜΔΣ/ΟΜΛ.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα μυελοειδή προγονικά κύτταρα. Η φιλγραστίμη δρα κυρίως σε πρόδρομα κύτταρα ουδετεροφίλων ασκώντας την επίδρασή της στην αύξηση των αριθμών των ουδετεροφίλων. Επομένως, σε ασθενείς με μειωμένα πρόδρομα κύτταρα, η ανταπόκριση των ουδετεροφίλων μπορεί να είναι μειωμένη (όπως στην περίπτωση όσων υποβάλλονται σε εκτεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, ή όσων ο όγκος έχει διηθήσει το μυελό των οστών).

Αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχών του όγκου υγρών, έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση.

Έχουν υπάρξει αναφορές νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) και θανατηφόρας έκβασης σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών σε απάντηση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει συσχετιστεί με παροδικά μη φυσιολογικά σπινθηρογραφήματα οστών. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απεικόνισης οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Κινητοποίηση

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκρίσεις των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (φιλγραστίμη μόνο, ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία) στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός διακύμανσης μεταξύ μεμονωμένων ασθενών και μεταξύ 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 εξετάζεται σε σχέση με τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πολύ εκτεταμένη προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία ενδεχομένως να μην εμφανίσουν επαρκή κινητοποίηση των PBPC για την επίτευξη της συνιστώμενης ελάχιστης απόδοσης ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg) ή την επιτάχυνση της επαναφοράς των αιμοπεταλίων στον ίδιο βαθμό.

Ορισμένοι κυτταροτοξικοί παράγοντες εμφανίζουν ιδιαίτερες τοξικότητες στη δεξαμενή των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και ενδεχομένως να επιδρούν αρνητικά στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Παράγοντες όπως η μελφαλάνη, η καρμουςτίνη (BCNU) και η καρβοπλατίνη, όταν χορηγούνται για παρατεταμένες περιόδους πριν γίνουν προσπάθειες κινητοποίησης των προγονικών κυττάρων, ενδεχομένως να μειώσουν την απόδοση των προγονικών κυττάρων. Ωστόσο, η χορήγηση της μελφαλάνης, της καρβοπλατίνης ή της καρμουςτίνης (BCNU) μαζί με τη φιλγραστίμη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Όταν προβλέπεται μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος,

συστήνεται να σχεδιαστεί η διαδικασία κινητοποίησης των βλαστοκυττάρων στα πρώτα στάδια της θεραπείας του ασθενούς. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον αριθμό των κινητοποιημένων προγονικών κυττάρων σε αυτούς τους ασθενείς πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων. Εάν οι αποδόσεις είναι ανεπαρκείς, όπως υπολογίζεται από τα παραπάνω κριτήρια, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές θεραπείας οι οποίες δεν θα απαιτούν υποστήριξη προγονικών κυττάρων.

Εκτίμηση των αποδόσεων των προγονικών κυττάρων

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικοποίησης κατά την εκτίμηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που έχουν συλλεχθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κυτταρομετρίας ροής των αριθμών κυττάρων CD34⁺ ποικίλουν ανάλογα με την ακριβή μεθοδολογία που χρησιμοποιείται και συνεπώς οι αριθμοί που συνιστώνται με βάση τις μελέτες σε άλλα εργαστήρια πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των κυττάρων CD34⁺ που έχουν επανεγγυθεί και του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων υποδεικνύει μια σύνθετη, αλλά συνεχή σχέση.

Η σύσταση των ελάχιστων αποδόσεων $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/κύβο βασίζεται σε δημοσιευμένη εμπειρία που είχε ως αποτέλεσμα μια επαρκή αιματολογική αποκατάσταση. Οι αποδόσεις που τις υπερβαίνουν φαίνεται να συσχετίζονται με πιο γρήγορη ανάνηψη, ενώ εκείνες που είναι χαμηλότερες με πιο αργή ανάνηψη.

Ειδικές προφυλάξεις σε φυσιολογικούς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος

Η κινητοποίηση των PBPC δεν παρέχει ένα άμεσο κλινικό όφελος στους φυσιολογικούς δότες και πρέπει να εξετάζεται μόνο για τους σκοπούς της αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Η κινητοποίηση των PBPC πρέπει να εξετάζεται μόνο σε δότες που πληρούν τα φυσιολογικά κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια επιλεξιμότητας για δωρεά βλαστοκυττάρων με ιδιαίτερη προσοχή στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων και στη λοιμώδη νόσο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης δεν έχουν εκτιμηθεί σε φυσιολογικούς δότες ηλικίας κάτω των 16 ετών ή άνω των 60 ετών.

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

Εάν απαιτούνται περισσότερες από μία λευκαφαιρέσεις, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους δότες με αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$ πριν τη λευκαφαίρεση. Γενικά, η αφαίρεση δεν πρέπει να πραγματοποιείται εάν τα αιμοπετάλια είναι $< 75 \times 10^9/l$.

Η λευκαφαίρεση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε δότες με διαταραχές πηκτικότητας ή με γνωστές διαταραχές αιμόστασης.

Οι δότες που λαμβάνουν G-CSF για την κινητοποίηση των PBPC πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι οι αιματολογικοί δείκτες να επιστρέψουν στο φυσιολογικό.

Ειδικές προφυλάξεις σε λήπτες αλλογενών PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη

Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αλλογενούς μοσχεύματος PBPC και του λήπτη ενδεχομένως να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο οξείας και χρόνιας GvHD σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με SCN

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία οι οποίοι αναπτύσσουν λευχαιμία ή έχουν ενδείξεις εξέλιξης λευχαιμίας.

Αριθμοί κυττάρων αίματος

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

Μετασχηματισμός σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διάγνωση των SCN, ώστε να γίνεται διάκριση από άλλες αιμοποιητικές διαταραχές, όπως απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλασία και μυελογενής λευχαιμία. Πριν από τη θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιούνται πλήρεις μετρήσεις κυττάρων αίματος με διαφορική μέτρηση και μέτρηση αιμοπεταλίων και αξιολόγηση της μορφολογίας και του καρυότυπου του μυελού των οστών.

Η συχνότητα μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) ή λευχαιμίας στους ασθενείς κλινικών δοκιμών με SCN που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη ήταν χαμηλή (περίπου 3%). Αυτή η παρατήρηση έγινε μόνο στους ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Τα MDS και οι λευχαιμίες είναι φυσικές επιπλοκές της ασθένειας και δεν είναι σαφής η σχέση τους με τη θεραπεία με φιλγραστίμη. Μία υποομάδα περίπου 12% των ασθενών που είχαν φυσιολογικές κυτταρογενετικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη στη συνέχεια βρέθηκαν να έχουν ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης μονοσωμίας 7, σε επαναληπτική αξιολόγηση ρουτίνας. Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με SCN θα προδιαθέσει τους ασθενείς για κυτταρογενετικές ανωμαλίες ή μετασχηματισμό σε MDS ή λευχαιμία. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες).

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Πρέπει να αποκλείονται οι αιτίες παροδικής ουδετεροπενίας, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις. Η αιματοουρία ήταν συχνή και σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρήθηκε πρωτεϊνουρία. Η τακτική ανάλυση ούρων θα πρέπει να γίνει για να ελεγχθούν αυτά τα συμβάντα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε νεογνά και ασθενείς με αυτοάνοση ουδετεροπενία.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Αριθμοί κυττάρων αίματος

Ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας με φιλγραστίμη. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν πολύ γρήγορα και με σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων στην αρχική δόση με φιλγραστίμη. Συνιστάται η καθημερινή μέτρηση του ANC για τις πρώτες 2 έως 3 ημέρες χορήγησης της φιλγραστίμης. Εφεξής, συνιστάται να γίνεται μέτρηση του ANC τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα για τις δύο πρώτες εβδομάδες και στη συνέχεια μία φορά την εβδομάδα ή μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας δοσολογίας με 30 MU (300 μικρογραμμάρια)/ημέρα φιλγραστίμης, μπορεί να παρουσιαστούν ευρείες διακυμάνσεις στον ANC του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Για να καθοριστεί η κατώτατη τιμή ή το ναδίρ ANC ενός ασθενούς, συνιστάται να γίνεται λήψη των δειγμάτων αίματος για μέτρηση του ANC αμέσως πριν από οποιαδήποτε προγραμματισμένη δοσολογία με φιλγραστίμη.

Κίνδυνος που σχετίζεται με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμάκων

Η θεραπεία με φιλγραστίμη από μόνη της δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία που οφείλονται σε μυελοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές. Ως αποτέλεσμα της πιθανότητας χορήγησης υψηλότερων δόσεων ή μεγαλύτερου αριθμού αυτών των φαρμακευτικών αγωγών με τη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο ασθενής ενδεχομένως να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών μετρήσεων (βλ. παραπάνω).

Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις του μυελού των οστών, όπως σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* ή κακοήθειες, όπως λέμφωμα. Σε ασθενείς με γνωστές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών ή κακοήθεια, εξετάστε την κατάλληλη αγωγή για θεραπεία της υποκείμενης νόσου επιπρόσθετα στη χορήγηση φιλγραστίμης για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Δεν έχουν τεκμηριωθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην ουδετεροπενία λόγω διηθητικής λοίμωξης του μυελού των οστών ή κακοήθειας.

Όλοι οι ασθενείς

Αυτό το φάρμακο περιέχει 50 mg σορβιτόλης. Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα μωρά και τα μικρά παιδιά (κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Τα φάρμακα (που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη) που χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και θα πρέπει να αντενδείκνυνται σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός εάν υπάρχει συντριπτική κλινική ανάγκη και δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό όσον αφορά τα συμπτώματα HFI από κάθε ασθενή πριν από 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».

Το κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (ένα παράγωγο κόμμεως), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με τη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά. Λόγω της ευαισθησίας των ταχέως διαιρούμενων μυελοειδών κυττάρων στη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, δεν συνιστάται η χρήση της φιλγραστίμης κατά την περίοδο από 24 ώρες πριν έως 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Προκαταρκτικά στοιχεία από ένα μικρό αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με φιλγραστίμη και 5-φθοριοουρακίλη υποδεικνύουν ότι η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας μπορεί να επιδεινωθεί.

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

Δεδομένου ότι το λίθιο προάγει την απελευθέρωση ουδετερόφιλων, είναι πιθανόν το λίθιο να ενισχύει την επίδραση της φιλγραστίμης. Αν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει επισήμως διερευνηθεί, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοιου τύπου αλληλεπίδραση είναι επιβλαβής.

4.6 Γαλιότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση φιλγραστίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Αυξημένη επίπτωση απώλειας του εμβρύου έχει παρατηρηθεί σε κουνέλια σε υψηλά πολλαπλάσια της κλινικής έκθεσης και υπό την παρουσία τοξικότητας στη μητέρα (βλέπε παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία όπου καταδείχθηκε διαπλακουντιακή διέλευση της φιλγραστίμης σε έγκυες γυναίκες.

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη περιλαμβάνουν: αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρά πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονίας και ARDS), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, σοβαρή σπληνομεγαλία/ρήξη σπληνός, μετασχηματισμό σε μυεοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία σε ασθενείς με SCN, GvHD σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλογενή μεταφορά μυελού των οστών ή μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων περιφερικού αίματος και κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πυρεξία, μυοσκελετικός πόνος (που περιλαμβάνει οστικό πόνο, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό πόνο, αυχεναλγία), αναιμία, έμετος και ναυτία. Στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο, ο μυοσκελετικός πόνος ήταν ήπιος ή μέτριος στο 10%, και σοβαρός στο 3% των ασθενών.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τις κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά 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 του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Λοίμωξη του ουροποιητικού		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία ^ε	Σπληνομεγαλία ^α Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^ε	Λευκοκυττάρωση ^α	Ρήξη σπληνός ^α Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Υπερευαισθησία σε φάρμακο ^α Αγτίδραση ποσχεύματος έναντι ξενιστή ^β	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Όρεξη μειωμένη ^α Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Υπερουριχαιμία Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Γλυκόζη αίματος μειωμένη Ψευδοουρική αρθρίτιδα ^α (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση) Διαταραχές του όγκου υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^α	Ζάλη Υπαισθησία Παραισθησία		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Υπόταση	Φλεβοαποφρακτική νόσος ^δ	Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών ^α Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αιμόπτυση Δύσπνοια Βήχας ^α Στοματοφαρυγγικός πόνος ^{α, ε} Επίσταξη	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ^α Αναπνευστική ανεπάρκεια ^α Πνευμονικό οίδημα ^α Πνευμονική	

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)
			αιμορραγία Διάμεση πνευμονοπάθεια ^α Πνευμονική διήθηση ^α Υποξία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια ^{α, ε} Έμετος ^{α, ε} Ναυτία ^α	Στοματικός πόνος Δυσκοιλιότητα ^ε		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατομεγαλία Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία ^α	Εξάνθημα ^α Ερύθημα	Κηλιδόβλατιδώδες εξάνθημα	Δερματική αγγειίτιδα ^α Σύνδρομο του Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος ^γ	Μυϊκοί σπασμοί	Οστεοπόρωση	Μειωμένη οστική πυκνότητα Παρόξυνση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Αιματουρία	Πρωτεϊνουρία	Σπειραματονεφρίτιδα Διαταραχή των ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση ^α Φλεγμονή βλεννογόνου ^α Πυρεξία	Θωρακικό άλγος ^α Άλγος ^α Εξασθένιση ^α Κακουχία ^ε Περιφερικό οίδημα ^ε	Αντίδραση της θέσης ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση από μετάγγιση ^ε		

^αβλέπε ενότητα: Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^βΈχουν υπάρξει αναφορές GvHD και μοιραίας έκβασης σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλέπε ενότητα Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών)

^γΠεριλαμβάνει οστικό πόνο, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό πόνο, αυχεναλγία

^δΠαρατηρήθηκαν περιστατικά στο πλαίσιο της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή κινητοποίηση των PBPC

^εΑνεπιθύμητα συμβάντα με υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και συσχετίστηκαν με τα επακόλουθα της υποκείμενης κακοήθειας ή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εμφανίστηκαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες χορηγήσεις θεραπείας σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης. Συνολικά, οι αναφορές ήταν πιο συχνές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας αιτιολογική συσχέτιση. Η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα

Στο πλαίσιο των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικού οιδήματος και πνευμονικής διήθησης, με αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις αναπνευστική ανεπάρκεια ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπληνός

Περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και ρήξης σπληνός έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση φιλγραστίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης σπληνός ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί με την χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Αυτά έχουν συμβεί, γενικά, σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. 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 διάρκεια μακροχρόνιας χρήσης, έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα στο 2% των ασθενών με SCN.

Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση ($WBC > 50 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 41% των φυσιολογικών δοτών και παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από τη θεραπεία με φιλγραστίμη και λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε στο 35% των δοτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο του Sweet

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

Ψευδοουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση)

Ψευδοουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη.

GvHD

Έχουν υπάρξει αναφορές GvHD και μοιραίας έκβασης σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες με τη φιλγραστίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας την απουσία σχετιζόμενων με την ηλικία διαφορών στη φαρμακοκινητική της φιλγραστίμης. Η μόνη σταθερά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο μυοσκελετικός πόνος, ο οποίος δεν διαφέρει από την εμπειρία στον ενήλικο πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την περαιτέρω αξιολόγηση της φιλγραστίμης στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Γηριατρική χρήση

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες (> 18 ετών) που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και βάσει της κλινικής εμπειρίας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις αποκρίσεις μεταξύ των ηλικιωμένων και νεότερων ενηλίκων ασθενών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης της φιλγραστίμης σε γηριατρικούς ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις.

Παιδιατρικοί ασθενείς με SCN

Περιπτώσεις μειωμένης οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με φιλγραστίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας του Grastofil δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την κατά 50% μείωση των ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία εντός 1 έως 2 ημερών, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 7 ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Το Grastofil είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο ανθρώπινος G-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει την παραγωγή και απελευθέρωση λειτουργικών ουδετερόφιλων από το μυελό των οστών. Το Grastofil που περιέχει r-metHuG-CSF (φιλγραστίμη) προκαλεί σημαντικές αυξήσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα εντός 24 ωρών, με μικρές μόνο αυξήσεις των μονοκυττάρων. Σε ορισμένους ασθενείς με SCN, η φιλγραστίμη μπορεί επίσης να προκαλέσει μικρή αύξηση των αριθμών των κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων και βασεόφιλων σε σχέση με τις τιμές κατά την έναρξη. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ενδεχομένως να παρουσιάζουν ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία ήδη πριν από τη θεραπεία. Οι

αυξήσεις των αριθμών των ουδετερόφιλων είναι δόσοεξαρτώμενες στις συνιστώμενες δόσεις. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε ανταπόκριση στη φιλγραστίμη εμφανίζουν φυσιολογική ή ενισχυμένη λειτουργία, όπως αποδεικνύεται από εξετάσεις χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη, οι αριθμοί των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μειώνονται κατά 50% εντός 1 έως 2 ημερών και σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 1 έως 7 ημερών.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντικές μειώσεις 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 μετά από χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν μειώθηκε η επίπτωση του πυρετού και των τεκμηριωμένων λοιμώξεων. Η διάρκεια του πυρετού δεν μειώθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χρήση της φιλγραστίμης, είτε μόνη της είτε 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 υψηλών δόσεων, είτε αντί για μεταμόσχευση μυελού των οστών είτε επιπρόσθετα σε αυτήν. Η έγχυση PBPC επιταχύνει την αιμοποιητική ανάνηψη μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών και την ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Οι λήπτες αλλογενών PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη παρουσίασαν σημαντικά ταχύτερη αιματολογική ανάνηψη, που οδήγησε σε σημαντική μείωση του χρόνου μέχρι τη μη υποστηριζόμενη ανάνηψη αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Μια αναδρομική Ευρωπαϊκή μελέτη αξιολόγησης της χρήσης G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες έδειξε μια αύξηση του κινδύνου GvHD, της θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (TRM) και της θνησιμότητας όταν χορηγήθηκε G-CSF. Σε μια ξεχωριστή αναδρομική διεθνή μελέτη σε ασθενείς με οξείες και χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου GvHD, TRM και θνησιμότητας. Μια μετα-ανάλυση μελετών αλλογενών μεταμοσχεύσεων, που συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων δοκιμών, 8 αναδρομικών μελετών και 1 μελέτης ασθενών-μαρτύρων, δεν ανίχνευσε καμία επίδραση στους κινδύνους οξείας GvHD, χρόνιας GvHD ή πρόωρης θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία.

Σχετικός κίνδυνος (95% CI) για GvHD και TRM μετά από θεραπεία με G-CSF κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού των οστών (BM)					
Δημοσίευση	Περίοδος μελέτης	N	Οξεία GvHD βαθμού II-IV	Χρόνια GvHD	TRM
Μετα-ανάλυση (2003)	1986-2001 ^a	1.198	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	1.789	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	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Η ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες που αφορούσαν μεταμόσχευση BM κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν GM-CSF.

^b Η ανάλυση συμπεριέλαβε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση BM κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Χρήση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC:

Σε υγιείς δότες, 10 μικρογραμμάρια / kg / ημέρα δόση 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 συγγενή, κυκλική και ιδιοπαθή ουδετεροπενία) προκαλεί σταθερή αύξηση των απόλυτων αριθμών ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και μείωση της λοίμωξης και σχετικών συμβαμάτων.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη διατηρεί τους αριθμούς των ουδετερόφιλων φυσιολογικούς ώστε να επιτραπεί η προγραμματισμένη δοσολογία αντικής ή/και άλλης μυελοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη εμφανίζουν μια αύξηση της αντιγραφής του HIV.

Όπως και με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο παράγοντας G-CSF έχει διεγερτικές ιδιότητες επί των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρήθηκαν πάνω από 10 ng/mL για 8-16 ώρες.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 mL/kg.

Αποβολή

Η κάθαρση της φιλγραστίμης έχει καταδειχθεί ότι ακολουθεί φαρμακοκινητική πρώτης τάξης μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ορού της φιλγραστίμης είναι περίπου 3,5 ώρες, με ρυθμό κάθαρσης περίπου 0,6 mL/min/kg. Η συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για μια περίοδο έως 28 ημερών, σε ασθενείς που αναρρώνουν από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, είχε ως αποτέλεσμα την απουσία στοιχείων για τη συσσώρευση του φαρμάκου και συγκρίσιμες ημίσειες ζωές αποβολής.

Γραμμικότητα

Υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης της φιλγραστίμης στον ορό, είτε χορηγείται ενδοφλέβια είτε υποδόρια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φιλγραστίμη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 1 έτους, οι οποίες αποκάλυψαν μεταβολές που μπορούν να αποδοθούν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα λευκοκύτταρα, μυελοειδούς υπερπλασίας στον μυελό των οστών, εξωμυελικής κοκκιοκυτταροποίησης και σπληνικής διόγκωσης. Όλες αυτές οι μεταβολές αναστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην προγεννητική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί στους αρουραίους και στα κουνέλια. Η ενδοφλέβια (80 μg/kg/ημέρα) χορήγηση της φιλγραστίμης στα κουνέλια κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης ήταν τοξική για τη μητέρα και παρατηρήθηκε

αυξημένη αυθόρμητη αποβολή, απώλεια μετά την εμφύτευση και μειωμένο μέσο μέγεθος των ζώντων νεογνών και βάρος των εμβρύων.

Με βάση τα αναφερόμενα δεδομένα για ένα άλλο προϊόν φυλγραστίμης παρόμοιο με το Grastofil, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα ευρήματα συν αυξημένες εμβρυϊκές δυσπλασίες στα 100 µg/kg/ημέρα, μια δόση τοξική για τη μητέρα, η οποία αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 50-90 φορές τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κλινική δόση των 5 µg/kg/ημέρα. Το επίπεδο όπου δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για εμβρυϊκή τοξικότητα σε αυτήν τη μελέτη ήταν 10 µg/kg/ημέρα, το οποίο αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 3-5 φορές τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κλινική δόση.

Σε έγκυους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα ή το έμβρυο σε δόσεις έως και 575 µg/kg/ημέρα. Οι απόγονοι αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε φυλγραστίμη κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και της περιόδου της γαλουχίας, παρουσίασαν καθυστέρηση στην εξωτερική διαφοροποίηση και επιβράδυνση της ανάπτυξης (≥ 20 µg/kg/ημέρα) και ελαφρά μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (100 µg/kg/ημέρα).

Η φυλγραστίμη δεν είχε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Παγόμορφο οξικό οξύ
Νατρίου υδροξείδιο
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Η αραιωμένη φυλγραστίμη μπορεί να προσροφηθεί σε γυαλί και πλαστικά υλικά

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος για ένεση/έγχυση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης εντός χρήσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει υπό κανονικές συνθήκες να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

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

Η τυχαία έκθεση για μία φορά σε θερμοκρασίες κατάψυξης δεν επηρεάζει αρνητικά τη σταθερότητα

του Grastofil. Εάν η έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης είχε διάρκεια μεγαλύτερη από 24 ώρες ή συνέβη περισσότερο από μία φορά, τότε το Grastofil δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Εντός της διάρκειας ζωής του και με σκοπό την περιπατητική χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το Grastofil από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει σε θερμοκρασία δωματίου (όχι επάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το Grastofil δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I με μόνιμα προσαρτημένη βελόνη από ανοξείδωτο ατσάλι στο άκρο και τυπωμένες επισημάνσεις 1/40 για διαβαθμίσεις από 0,1 mL έως 1 mL στον κύλινδρο. Το κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (λάτεξ, βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασίες: Κουτιά που περιέχουν 1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Εάν απαιτείται, το Grastofil μπορεί να αραιωθεί σε 5% διάλυμα γλυκόζης για ένεση/έγχυση. Σε καμία περίπτωση δεν συνιστάται η αραιώση σε τελική συγκέντρωση μικρότερη των 0,2 MU (2 µg) ανά mL.

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Μην ανακινείτε.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες των 1,5 MU (15 µg) ανά mL, πρέπει να προστίθεται ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (HSA) έως την τελική συγκέντρωση των 2 mg/mL. Παράδειγμα: Σε τελικό ενέσιμο όγκο των 20 mL, οι συνολικές δόσεις φιλγραστίμης που είναι μικρότερες από 30 MU (300 µg) πρέπει να χορηγούνται με προσθήκη 0,2 mL διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης 200 mg/mL (20%).

Το Grastofil δεν περιέχει συντηρητικά. Λόγω του πιθανού κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης, οι προγεμισμένες σύριγγες με Grastofil προορίζονται για εφάπαξ χρήση.

Όταν αραιώνεται σε 5% διάλυμα γλυκόζης, το Grastofil είναι συμβατό με γυαλί και μια ποικιλία πλαστικών που περιλαμβάνουν PVC, πολυολεφίνη (ένα συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και πολυπροπυλένιο.

Απόρριψη

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

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Οκτωβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 4 Οκτωβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Grastofil 48 MU/0,5 ml διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (MU)/480 μικρογραμμάρια φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,960 mg/ml) διάλυμα για ένεση ή έγχυση.

Η Φιλγραστίμη είναι ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας μεθειονυλικής ανθρώπινης διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων που παράγεται σε *Escherichia coli* (BL21) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διανυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Grastofil ενδείκνυται για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήθεια (με την εξαίρεση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων) και για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοσφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών και που θεωρούνται ότι αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης σοβαρής ουδετεροπενίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Grastofil είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Το Grastofil ενδείκνυται για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC).

Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή συγγενή, κυκλική, ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) της τάξης του $0,5 \times 10^9/l$ και ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων ή λοιμώξεων που υποτροπίασαν, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση του Grastofil για την αύξηση των αριθμών των ουδετερόφιλων και τη μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με λοίμωξη.

Το Grastofil ενδείκνυται για τη θεραπεία της επίμονης ουδετεροπενίας (ANC μικρότερος ή ίσος με $1,0 \times 10^9/l$) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, για τη μείωση του κινδύνου βακτηριακών λοιμώξεων όταν άλλες επιλογές για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Grastofil πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνεργασία με ογκολογικό κέντρο που έχει εμπειρία στη θεραπεία και αιματολογία όσον αφορά τον παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και που διαθέτει τις απαραίτητες διαγνωστικές εγκαταστάσεις. Οι διαδικασίες κινητοποίησης και αφαίρεσης πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνεργασία με ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο με αποδεκτή εμπειρία σε αυτόν τον τομέα και όπου η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μπορεί να γίνει με ορθό τρόπο.

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Δοσολογία

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

Η ημερήσια δοσολογία με Grastofil πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδύρ ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Μετά την καθιερωμένη χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, λεμφώματα και λεμφοειδή λευχαιμία, αναμένεται ότι η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την εκπλήρωση αυτών των κριτηρίων θα είναι έως 14 ημέρες. Μετά από θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης για οξεία μυελογενή λευχαιμία, η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (έως 38 ημέρες) ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το πρόγραμμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, παρατηρείται συνήθως μια παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων 1-2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με Grastofil. Ωστόσο, για να υπάρχει συνεχής θεραπευτική ανταπόκριση, η θεραπεία με Grastofil δεν πρέπει να διακόπτεται πριν να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδύρ και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Δεν συνιστάται πρόωμη διακοπή της θεραπείας με Grastofil πριν να επιτευχθεί το αναμενόμενο ναδύρ των ουδετερόφιλων.

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil ενδέχεται να δοθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση αραιωμένη σε 5% διάλυμα γλυκόζης χορηγούμενη επί 30 λεπτά (βλ. παράγραφο 6.6). Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι προτιμητέα η υποδόρια οδός. Υπάρχουν κάποιες αποδείξεις από μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια δοσολογία ενδεχομένως να μειώνει τη διάρκεια της επίδρασης. Δεν είναι σαφής η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος όσον αφορά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την ατομική κλινική κατάσταση.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης Grastofil είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα). Η πρώτη δόση Grastofil πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την ένεση/έγχυση μυελού των οστών.

Μετά την υπέρβαση του ναδύρ των ουδετερόφιλων, η ημερήσια δόση Grastofil πρέπει να τιτλοποιείται έναντι της ανταπόκρισης των ουδετερόφιλων ως ακολούθως:

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)	Προσαρμογή της δόσης Grastofil
--------------------------------------	--------------------------------

ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l για 3 συνεχείς ημέρες	Μείωση σε 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα)
Στη συνέχεια, εάν ο ANC παραμείνει > 1,0 x 10 ⁹ /l για 3 ακόμα συνεχείς ημέρες	Διακοπή τους Grastofil
Εάν ο ANC μειωθεί σε < 1,0 x 10 ⁹ /l κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, η δόση του Grastofil πρέπει να αυξηθεί ξανά σταδιακά σύμφωνα με τα παραπάνω βήματα	
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil ενδέχεται να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια ένεση/έγχυση διάρκειας 30 λεπτών ή 24 ωρών ή να χορηγηθεί μέσω συνεχούς υποδόριας ένεσης/έγχυσης διάρκειας 24 ωρών. Το Grastofil πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL 5% διαλύματος γλυκόζης (βλ. 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 Grastofil για κινητοποίηση των PBPC όταν χρησιμοποιείται μόνη της είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) για 5-7 συνεχείς ημέρες. Η χρονική στιγμή της λευκαφαίρεσης: μία ή δύο λευκαφαιρέσεις τις ημέρες 5 και 6 είναι συχνά επαρκής. Υπό άλλες περιστάσεις, ενδεχομένως να χρειαστούν περισσότερες λευκαφαιρέσεις. Η δοσολογία του Grastofil πρέπει να διατηρείται μέχρι και την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η συνιστώμενη δόση Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) από την πρώτη ημέρα μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδίρ των ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Η λευκαφαίρεση πρέπει να γίνεται στο χρονικό διάστημα όταν ο ANC αυξηθεί από < 0,5 x 10⁹/l σε > 5,0 x 10⁹/l. Στους ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συνήθως αρκετή. Υπό άλλες περιστάσεις, συνιστώνται περισσότερες λευκαφαιρέσεις.

Τρόπος χορήγησης

Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC όταν χρησιμοποιείται μόνο του

Το Grastofil ενδέχεται να χορηγηθεί ως υποδόρια συνεχής έγχυση διάρκειας 24 ωρών ή υποδόρια ένεση/έγχυση. Για τις εγχύσεις το Grastofil πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL 5% διαλύματος γλυκόζης (βλ. παράγραφο 6.6).

Grastofil για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία

Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

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

Δοσολογία

Για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες, το Grastofil πρέπει να χορηγείται σε 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μικρογραμμάρια / κιλό / ημέρα) για 4 - 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση πρέπει να αρχίσει την 5^η ημέρα και να συνεχιστεί μέχρι την 6^η ημέρα, εάν χρειάζεται, για να συλλεχθούν 4x10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους λήπτη.

Τρόπος χορήγησης

Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

Δοσολογία

Συγγενής ουδετεροπενία: η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1,2 MU/kg/ημέρα (12 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Αναπροσαρμογή της δόσης: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται καθημερινά μέσω υποδόριας ένεσης μέχρις ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων φθάσει και μπορέσει να διατηρηθεί σε περισσότερα από $1,5 \times 10^9/l$. Όταν ληφθεί ανταπόκριση, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση διατήρησης αυτού του επιπέδου. Απαιτείται μακροχρόνια καθημερινή χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετερόφιλων. Μετά από μία έως δύο εβδομάδες θεραπείας, η αρχική δόση μπορεί να διπλασιαστεί ή να μειωθεί στο ήμισυ ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Ακολουθώντας, η δόση μπορεί να προσαρμόζεται ατομικά κάθε 1-2 εβδομάδες για να διατηρηθεί ο μέσος αριθμός ουδετερόφιλων μεταξύ $1,5 \times 10^9/l$ και $10 \times 10^9/l$. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός πιο γρήγορου προγράμματος σταδιακής αύξησης της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, το 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκε είχε πλήρη ανταπόκριση σε δόσεις $\leq 2,4$ MU/kg/ημέρα (24 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα). Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης του Grastofil σε δόσεις άνω των 2,4 MU/kg/ημέρα (24 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα) σε ασθενείς με SCN.

Τρόπος χορήγησης

Συγγενής, ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Δοσολογία

Για αναστροφή της ουδετεροπενίας

Η συνιστώμενη δόση έναρξης Grastofil είναι 0,1 MU/kg/ημέρα (1 μικρογραμμάριο/kg/ ημέρα) με τιτλοποίηση έως το ανώτατο όριο των 0,4 MU/kg/ημέρα (4 $\mu g/kg/ημέρα$) έως ότου επιτευχθεί και διατηρηθεί ένας φυσιολογικός αριθμός ουδετερόφιλων ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Σε κλινικές μελέτες, > 90% των ασθενών ανταποκρίθηκε σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μία διάμεση τιμή 2 ημέρες.

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

Για διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων

Όταν επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων. Συνιστάται αναπροσαρμογή της αρχικής δόσης σε δοσολογία με 30 MU/ημέρα (300 μικρογραμμάρια/ημέρα) κάθε δεύτερη ημέρα. Μπορεί να χρειαστεί και περαιτέρω αναπροσαρμογή της δόσης, όπως καθορίζεται από τον ANC του ασθενούς, για να διατηρηθεί ο αριθμός των ουδετερόφιλων σε $> 2,0 \times 10^9/l$. Σε κλινικές μελέτες, απαιτήθηκε δοσολογία με 30 MU/ημέρα (300 μικρογραμμάρια/ημέρα) 1-7 ημέρες την εβδομάδα για να διατηρηθεί ο $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, με διάμεση συχνότητα δόσης τις 3 ημέρες την εβδομάδα. Ενδέχεται να απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση για να διατηρηθεί ο $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Τρόπος χορήγησης

Αναστροφή της ουδετεροπενίας ή διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων: Το Grastofil πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες με φιλγραστίμη έχει συμπεριληφθεί ένας μικρός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών, αλλά ειδικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε αυτή την ομάδα και ως εκ τούτου ειδικές δοσολογικές συστάσεις δεν μπορούν να γίνουν.

Ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Οι μελέτες με φιλγραστίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι εμφανίζει ένα παρεμφερές φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ με αυτό που παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρική χρήση σε περιπτώσεις SCN και καρκίνου

Εξήντα-πέντε τοις εκατό των ασθενών που μελετήθηκαν στο πρόγραμμα της δοκιμής SCN, ήταν κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν σαφής για αυτήν την ηλικιακή ομάδα, η οποία περιλάμβανε τους περισσότερους ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρξαν διαφορές στα προφίλ ασφάλειας για παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για SCN.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες τόσο σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι δοσολογικές συστάσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι οι ίδιες με εκείνες στους 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

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε όλες τις ενδείξεις

Υπερευαισθησία

Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι οποίες παρουσιάστηκαν κατά την αρχική ή επακόλουθη θεραπεία, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη. Διακόψτε μόνιμα τη φιλγραστίμη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μην χορηγείτε φιλγραστίμη σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φιλγραστίμη ή στην πενιφιλγραστίμη.

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάμεση πνευμονοπάθεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδεχομένως να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά ευρήματα πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της

φιλγραστίμης και να χορηγείται κατάλληλη αγωγή.

Σπειραματονεφρίτιδα

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

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, που ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία, έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. 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 και την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπληνός

Γενικά ασυμπτωματικές περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπληνός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς και φυσιολογικούς δότες μετά από τη χορήγηση φιλγραστίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης σπληνός ήταν θανατηφόρες. Επομένως, το μέγεθος του σπλήνα θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται η διάγνωση ρήξης σπληνός σε δότες ή/και ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα ή στο άκρο του ώμου. Διαπιστώθηκε ότι οι μειώσεις της δόσης επιβράδυναν ή διέκοψαν την πρόοδο της διόγκωσης του σπλήνα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, και το 3% των ασθενών χρειάστηκαν σπληνεκτομή.

Κακοήθης κυτταρική ανάπτυξη

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων μπορεί να προάγει την ανάπτυξη μυελοειδών κυττάρων *in vitro* και παρόμοιες επιδράσεις ενδέχεται 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 μακροχρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η φιλγραστίμη δεν ενδείκνυται για χρήση σε αυτές τις καταστάσεις. Ειδική 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 AML, η φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με καλή κυτταρογενετική προδιάθεση [t(8; 21), t(15; 17) και inv(16)] δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας με φιλγραστίμη. Πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που αναπτύσσουν θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < $100 \times 10^9/l$).

Λευκοκυττάρωση

Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων $100 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτεροι σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των ασθενών με καρκίνο που έλαβαν φιλγραστίμη σε δόσεις άνω των 0,3 MU/kg/ημέρα (3 μg/kg/ημέρα). Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν άμεσα σε αυτόν το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Ωστόσο, εν όψει των πιθανών κινδύνων που σχετίζονται με

σοβαρή λευκοκυττάρωση, πρέπει να εξετάζεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα ο αριθμός λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη. Εάν οι αριθμοί των λευκοκυττάρων υπερβούν το $50 \times 10^9/l$ μετά το αναμενόμενο ναδίρ, η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Όταν χορηγείται για την κινητοποίηση των PBPC, η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία της, εάν οι αριθμοί των λευκοκυττάρων αυξηθούν σε $> 70 \times 10^9/l$.

Ανοσογονικότητα

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα ποσοστά παραγωγής αντισωμάτων ενάντια στη φιλγραστίμη είναι γενικά χαμηλά. Δεσμευτικά αντισώματα εμφανίζονται όπως είναι αναμενόμενο με όλες τις βιολογικές θεραπείες· ωστόσο, δεν έχουν συσχετισθεί με ουδετεροποιητική δράση επί του παρόντος.

Αορτίτιδα

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 προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με συννοσηρότητες

Ειδικές προφυλάξεις στο στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία

Έχουν αναφερθεί κρίσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρες, με τη χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι γιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν φιλγραστίμη σε ασθενείς με στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Οστεοπόρωση

Η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας ενδεχομένως να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενες οστεοπορωτικές οστικές διαταραχές, οι οποίοι υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία με φιλγραστίμη για περισσότερο από 6 μήνες.

Ειδικές προφυλάξεις για καρκινοπαθείς

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

Κίνδυνοι που σχετίζονται με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων διότι δεν έχει αποδειχθεί βελτιωμένη έκβαση του όγκου και οι εντατικοποιημένες δόσεις χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδεχομένως να οδηγήσουν σε αυξημένες τοξικότητες, όπως καρδιακές, πνευμονικές, νευρολογικές και δερματολογικές επιδράσεις (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τα ειδικά χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται).

Επίδραση της χημειοθεραπείας στα ερυθροκύτταρα και θρομβοκύτταρα

Η θεραπεία με φιλγραστίμη από μόνη της δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία που οφείλονται σε μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Λόγω της πιθανότητας να χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας (π.χ. πλήρεις δόσεις του συνταγογραφημένου προγράμματος), ο ασθενής ενδεχομένως να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση μεμονωμένου ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία.

Έχει καταδειχθεί ότι η χρήση PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη μειώνει το βάθος και τη

διάρκεια της θρομβοπενίας μετά από μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία.

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

Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) και η οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ) έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της πεγκφιλγραστίμης, ενός εναλλακτικού φαρμάκου G-CSF, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της φιλγραστίμης και του ΜΔΣ/ΟΜΛ. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ΜΔΣ/ΟΜΛ.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα μυελοειδή προγονικά κύτταρα. Η φιλγραστίμη δρα κυρίως σε πρόδρομα κύτταρα ουδετεροφίλων ασκώντας την επίδρασή της στην αύξηση των αριθμών των ουδετεροφίλων. Επομένως, σε ασθενείς με μειωμένα πρόδρομα κύτταρα, η ανταπόκριση των ουδετεροφίλων μπορεί να είναι μειωμένη (όπως στην περίπτωση όσων υποβάλλονται σε εκτεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, ή όσων ο όγκος έχει διηθήσει το μυελό των οστών).

Αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχών του όγκου υγρών, έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση.

Έχουν υπάρξει αναφορές νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) και θανατηφόρας έκβασης σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών σε απάντηση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει συσχετιστεί με παροδικά μη φυσιολογικά σπινθηρογράφηματα οστών. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απεικόνισης οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Κινητοποίηση

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκρίσεις των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (φιλγραστίμη μόνο, ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία) στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός διακύμανσης μεταξύ μεμονωμένων ασθενών και μεταξύ 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 εξετάζεται σε σχέση με τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πολύ εκτεταμένη προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία ενδεχομένως να μην εμφανίσουν επαρκή κινητοποίηση των PBPC για την επίτευξη της συνιστώμενης ελάχιστης απόδοσης ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg) ή την επιτάχυνση της επαναφοράς των αιμοπεταλίων στον ίδιο βαθμό.

Ορισμένοι κυτταροτοξικοί παράγοντες εμφανίζουν ιδιαίτερες τοξικότητες στη δεξαμενή των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και ενδεχομένως να επιδρούν αρνητικά στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Παράγοντες όπως η μελφαλάνη, η καρμουςτίνη (BCNU) και η καρβοπλατίνη, όταν χορηγούνται για παρατεταμένες περιόδους πριν γίνουν προσπάθειες κινητοποίησης των προγονικών κυττάρων, ενδεχομένως να μειώσουν την απόδοση των προγονικών κυττάρων. Ωστόσο, η χορήγηση της μελφαλάνης, της καρβοπλατίνης ή της καρμουςτίνης (BCNU) μαζί με τη φιλγραστίμη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Όταν προβλέπεται μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος,

συστήνεται να σχεδιαστεί η διαδικασία κινητοποίησης των βλαστοκυττάρων στα πρώτα στάδια της θεραπείας του ασθενούς. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον αριθμό των κινητοποιημένων προγονικών κυττάρων σε αυτούς τους ασθενείς πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων. Εάν οι αποδόσεις είναι ανεπαρκείς, όπως υπολογίζεται από τα παραπάνω κριτήρια, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές θεραπείας, οι οποίες δεν θα απαιτούν υποστήριξη προγονικών κυττάρων.

Εκτίμηση των αποδόσεων των προγονικών κυττάρων

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικοποίησης κατά την εκτίμηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που έχουν συλλεχθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κυτταρομετρίας ροής των αριθμών κυττάρων CD34⁺ ποικίλλουν ανάλογα με την ακριβή μεθοδολογία που χρησιμοποιείται και συνεπώς οι αριθμοί που συνιστώνται με βάση τις μελέτες σε άλλα εργαστήρια πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των κυττάρων CD34⁺ που έχουν επανεγγυθεί και του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων υποδεικνύει μια σύνθετη, αλλά συνεχή σχέση.

Η σύσταση των ελάχιστων αποδόσεων $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/κιλό βασίζεται σε δημοσιευμένη εμπειρία που είχε ως αποτέλεσμα μια επαρκή αιματολογική αποκατάσταση. Οι αποδόσεις που τις υπερβαίνουν φαίνεται να συσχετίζονται με πιο γρήγορη ανάνηψη, ενώ εκείνες που είναι χαμηλότερες με πιο αργή ανάνηψη.

Ειδικές προφυλάξεις σε φυσιολογικούς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος

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

Η κινητοποίηση των PBPC πρέπει να εξετάζεται μόνο σε δότες που πληρούν τα φυσιολογικά κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια επιλεξιμότητας για δωρεά βλαστοκυττάρων με ιδιαίτερη προσοχή στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων και στη λοιμώδη νόσο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης δεν έχουν εκτιμηθεί σε φυσιολογικούς δότες ηλικίας κάτω των 16 ετών ή άνω των 60 ετών.

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

Εάν απαιτούνται περισσότερες από μία λευκαφαιρέσεις, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους δότες με αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$ πριν τη λευκαφαίρεση. Γενικά, η αφαίρεση δεν πρέπει να πραγματοποιείται εάν τα αιμοπετάλια είναι $< 75 \times 10^9/l$.

Η λευκαφαίρεση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε δότες με διαταραχές πηκτικότητας ή με γνωστές διαταραχές αιμόστασης.

Οι δότες που λαμβάνουν G-CSF για την κινητοποίηση των PBPC πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι οι αιματολογικοί δείκτες να επιστρέψουν στο φυσιολογικό.

Ειδικές προφυλάξεις σε λήπτες αλλογενών PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη

Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αλλογενούς μοσχεύματος PBPC και του λήπτη ενδεχομένως να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο οξείας και χρόνιας GvHD σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με SCN

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία οι οποίοι αναπτύσσουν λευχαιμία ή έχουν ενδείξεις εξέλιξης λευχαιμίας.

Αριθμοί κυττάρων αίματος

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

Μετασχηματισμός σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διάγνωση των SCN, ώστε να γίνεται διάκριση από άλλες αιμοποιητικές διαταραχές, όπως απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλασία και μυελογενής λευχαιμία. Πριν από τη θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιούνται πλήρεις μετρήσεις κυττάρων αίματος με διαφορική μέτρηση και μέτρηση αιμοπεταλίων και αξιολόγηση της μορφολογίας και του καρυότυπου του μυελού των οστών.

Η συχνότητα μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) ή λευχαιμίας στους ασθενείς κλινικών δοκιμών με SCN που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη ήταν χαμηλή (περίπου 3%). Αυτή η παρατήρηση έγινε μόνο στους ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Τα MDS και οι λευχαιμίες είναι φυσικές επιπλοκές της ασθένειας και δεν είναι σαφής η σχέση τους με τη θεραπεία με φιλγραστίμη. Μία υποομάδα περίπου 12% των ασθενών που είχαν φυσιολογικές κυτταρογενετικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη στη συνέχεια βρέθηκαν να έχουν ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης μονοσωμίας 7, σε επαναληπτική αξιολόγηση ρουτίνας. Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με SCN θα προδιαθέσει τους ασθενείς για κυτταρογενετικές ανωμαλίες ή μετασχηματισμό σε MDS ή λευχαιμία. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες).

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Πρέπει να αποκλείονται οι αιτίες παροδικής ουδετεροπενίας, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις.

Η αιματοουρία ήταν συχνή και σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρήθηκε πρωτεϊνουρία. Η τακτική ανάλυση ούρων θα πρέπει να γίνει για να ελεγχθούν αυτά τα συμβάντα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε νεογνά και ασθενείς με αυτοάνοση ουδετεροπενία.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Αριθμοί κυττάρων αίματος

Ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας με φιλγραστίμη. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν πολύ γρήγορα και με σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων στην αρχική δόση με φιλγραστίμη. Συνιστάται η καθημερινή μέτρηση του ANC για τις πρώτες 2 έως 3 ημέρες χορήγησης της φιλγραστίμης. Εφεξής, συνιστάται να γίνεται μέτρηση του ANC τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα για τις δύο πρώτες εβδομάδες και στη συνέχεια μία φορά την εβδομάδα ή μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας δοσολογίας με 30 MU (300 μικρογραμμάρια)/ημέρα φιλγραστίμης, μπορεί να παρουσιαστούν ευρείες διακυμάνσεις στον ANC του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Για να καθοριστεί η κατώτατη τιμή ή το ναδίρ ANC ενός ασθενούς, συνιστάται να γίνεται λήψη των δειγμάτων αίματος για μέτρηση του ANC αμέσως πριν από οποιαδήποτε προγραμματισμένη δοσολογία με φιλγραστίμη.

Κίνδυνος που σχετίζεται με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμάκων

Η θεραπεία με φιλγραστίμη από μόνη της δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία που οφείλονται σε μυελοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές. Ως αποτέλεσμα της πιθανότητας χορήγησης υψηλότερων δόσεων ή μεγαλύτερου αριθμού αυτών των φαρμακευτικών αγωγών με τη θεραπεία με φιλγραστίμη,

ο ασθενής ενδεχομένως να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών μετρήσεων (βλ. παραπάνω).

Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις του μυελού των οστών, όπως σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* ή κακοήθειες, όπως λέμφωμα. Σε ασθενείς με γνωστές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών ή κακοήθεια, εξετάστε την κατάλληλη αγωγή για θεραπεία της υποκείμενης νόσου επιπρόσθετα στη χορήγηση φιλγραστίμης για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Δεν έχουν τεκμηριωθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην ουδετεροπενία λόγω διηθητικής λοίμωξης του μυελού των οστών ή κακοήθειας.

Όλοι οι ασθενείς

Αυτό το φάρμακο περιέχει 50 mg σορβιτόλης. Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα μωρά και τα μικρά παιδιά (κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Τα φάρμακα (που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη) που χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και θα πρέπει να αντενδείκνυνται σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός εάν υπάρχει συντηρητική κλινική ανάγκη και δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό όσον αφορά τα συμπτώματα HFI από κάθε ασθενή πριν από 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».

Το κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (ένα παράγωγο κόμμεως), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με τη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά. Λόγω της ευαισθησίας των ταχέως διαιρούμενων μυελοειδών κυττάρων στη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, δεν συνιστάται η χρήση της φιλγραστίμης κατά την περίοδο από 24 ώρες πριν έως 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Προκαταρκτικά στοιχεία από ένα μικρό αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με φιλγραστίμη και 5-φθοριοουρακίλη υποδεικνύουν ότι η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας μπορεί να επιδεινωθεί.

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

Δεδομένου ότι το λίθιο προάγει την απελευθέρωση ουδετερόφιλων, είναι πιθανόν το λίθιο να ενισχύει την επίδραση της φιλγραστίμης. Αν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει επισήμως διερευνηθεί, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοιου τύπου αλληλεπίδραση είναι επιβλαβής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση φιλγραστίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Αυξημένη επίπτωση απώλειας του εμβρύου έχει παρατηρηθεί σε κουνέλια σε υψηλά πολλαπλάσια της κλινικής έκθεσης και υπό την παρουσία τοξικότητας στη μητέρα (βλέπε παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αναφορές στη

βιβλιογραφία όπου καταδείχθηκε διαπλακουντιακή διέλευση της φιλγραστίμης σε έγκυες γυναίκες.

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

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 φιλγραστίμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη περιλαμβάνουν: αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρά πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονίας και ARDS), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, σοβαρή σπληνομεγαλία/ρήξη σπληνός, μετασχηματισμό σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία σε ασθενείς με SCN, GvHD σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλογενή μεταφορά μυελού των οστών ή μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων περιφερικού αίματος και κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πυρεξία, μυοσκελετικός πόνος (που περιλαμβάνει οστικό πόνο, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό πόνο, αυχεναλγία), αναιμία, έμετος και ναυτία. Στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο, ο μυοσκελετικός πόνος ήταν ήπιος ή μέτριος στο 10%, και σοβαρός στο 3% των ασθενών.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τις κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά 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 του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Λοίμωξη του ουροποιητικού		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία ^ε	Σπληνομεγαλία ^α Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^ε	Λευκοκυττάρωση ^α	Ρήξη σπληνός ^α Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Υπερευαισθησία σε φάρμακο ^α Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή ^β	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Όρεξη μειωμένη ^ε Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Υπερουριχαιμία Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Γλυκόζη αίματος μειωμένη Ψευδοουρική αρθρίτιδα ^α (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση) Διαταραχές του όγκου υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^α	Ζάλη Υπαισθησία Παραισθησία		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Υπόταση	Φλεβοαποφρακτική νόσος ^δ	Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών ^α Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αιμόπτυση Δύσπνοια Βήχας ^α Στοματοφαρυγγικός πόνος ^{α, ε} Επίσταξη	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ^α Αναπνευστική ανεπάρκεια ^α Πνευμονικό οίδημα ^α Πνευμονική αιμορραγία	

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)
			Διάμεση πνευμονοπάθεια ^α Πνευμονική διήθηση ^α Υποξία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια ^{α, ε} Έμετος ^{α, ε} Ναυτία ^α	Στοματικός πόνος Δυσκοιλιότητα ^ε		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατομεγαλία Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία ^α	Εξάνθημα ^α Ερύθημα	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Δερματική αγγειίτιδα ^α Σύνδρομο του Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος ^γ	Μυϊκοί σπασμοί	Οστεοπόρωση	Μειωμένη οστική πυκνότητα Παρόξυνση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Αιματουρία	Πρωτεϊνουρία	Σπειραματονεφρίτιδα Διαταραχή των ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση ^α Φλεγμονή βλεννογόνου ^α Πυρεξία	Θωρακικό άλγος ^α Άλγος ^α Εξασθένιση ^α Κακουχία ^ε Περιφερικό οίδημα ^ε	Αντίδραση της θέσης ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση από μετάγγιση ^ε		

^αΒλέπε ενότητα: Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^βΈχουν υπάρξει αναφορές GvHD και μοιραίας έκβασης σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλέπε ενότητα Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών)

^γΠεριλαμβάνει οστικό πόνο, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό πόνο, αυχεναλγία

^δΠαρατηρήθηκαν περιστατικά στο πλαίσιο της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή κινητοποίηση των PBPC

^eΑνεπιθύμητα συμβάντα με υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και συσχετίστηκαν με τα επακόλουθα της υποκείμενης κακοήθειας ή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εμφανίστηκαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες χορηγήσεις θεραπείας σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης. Συνολικά, οι αναφορές ήταν πιο συχνές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας αιτιολογική συσχέτιση. Η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα

Στο πλαίσιο των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικού οιδήματος και πνευμονικής διήθησης, με αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις αναπνευστική ανεπάρκεια ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπληνομεγαλία και ρήξη σπληνός

Περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και ρήξης σπληνός έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση φιλγραστίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης σπληνός ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί με την χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Αυτά έχουν συμβεί γενικά, σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. 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 διάρκεια μακροχρόνιας χρήσης, έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα στο 2% των ασθενών με SCN.

Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση ($WBC > 50 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 41% των φυσιολογικών δοτών και παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από τη θεραπεία με φιλγραστίμη και λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε στο 35% των δοτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο του Sweet

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

Ψευδουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση)

Ψευδουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέσωση) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη.

GvHD

Έχουν υπάρξει αναφορές GvHD και μοιραίας έκβασης σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες με τη φιλγραστίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας την απουσία σχετιζόμενων με την ηλικία διαφορών στη φαρμακοκινητική της φιλγραστίμης. Η μόνη σταθερά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο μυοσκελετικός πόνος, ο οποίος δεν διαφέρει από την εμπειρία στον ενήλικο πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την περαιτέρω αξιολόγηση της φιλγραστίμης στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Γηριατρική χρήση

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες (> 18 ετών) που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και βάσει της κλινικής εμπειρίας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις αποκρίσεις μεταξύ των ηλικιωμένων και νεότερων ενηλίκων ασθενών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης της φιλγραστίμης σε γηριατρικούς ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις.

Παιδιατρικοί ασθενείς με SCN

Περιπτώσεις μειωμένης οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με φιλγραστίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας του Grastofil δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την κατά 50% μείωση των ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία εντός 1 έως 2 ημερών, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 7 ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Το Grastofil είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο ανθρώπινος G-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει την παραγωγή και απελευθέρωση λειτουργικών ουδετερόφιλων από το μυελό των οστών. Το Grastofil που περιέχει r-metHuG-CSF (φιλγραστίμη) προκαλεί σημαντικές αυξήσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα εντός 24 ωρών, με μικρές μόνο αυξήσεις των μονοκυττάρων. Σε ορισμένους ασθενείς με SCN, η φιλγραστίμη μπορεί επίσης να προκαλέσει μικρή αύξηση των αριθμών των κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων και βασεόφιλων σε σχέση με τις τιμές κατά την έναρξη. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ενδεχομένως να παρουσιάζουν ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία ήδη πριν από τη θεραπεία. Οι

αυξήσεις των αριθμών των ουδετερόφιλων είναι δόσοεξαρτώμενες στις συνιστώμενες δόσεις. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε ανταπόκριση στη φιλγραστίμη εμφανίζουν φυσιολογική ή ενισχυμένη λειτουργία, όπως αποδεικνύεται από εξετάσεις χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη, οι αριθμοί των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μειώνονται κατά 50% εντός 1 έως 2 ημερών και σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 1 έως 7 ημερών.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντικές μειώσεις 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 μετά από χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν μειώθηκε η επίπτωση του πυρετού και των τεκμηριωμένων λοιμώξεων. Η διάρκεια του πυρετού δεν μειώθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χρήση της φιλγραστίμης, είτε μόνη της είτε 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 υψηλών δόσεων, είτε αντί για μεταμόσχευση μυελού των οστών είτε επιπρόσθετα σε αυτήν. Η εγχύση PBPC επιταχύνει την αιμοποιητική ανάνηψη μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών και την ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Οι λήπτες αλλογενών PBPC κινητοποιημένων με φιλγραστίμη παρουσίασαν σημαντικά ταχύτερη αιματολογική ανάνηψη, που οδήγησε σε σημαντική μείωση του χρόνου μέχρι τη μη υποστηριζόμενη ανάνηψη αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Μια αναδρομική Ευρωπαϊκή μελέτη αξιολόγησης της χρήσης G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες έδειξε μια αύξηση του κινδύνου GvHD, της θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (TRM) και της θνησιμότητας όταν χορηγήθηκε G-CSF. Σε μια ξεχωριστή αναδρομική διεθνή μελέτη σε ασθενείς με οξείες και χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου GvHD, TRM και θνησιμότητας. Μια μετα-ανάλυση μελετών αλλογενών μεταμοσχεύσεων, που συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων δοκιμών, 8 αναδρομικών μελετών και 1 μελέτης ασθενών-μαρτύρων, δεν ανίχνευσε καμία επίδραση στους κινδύνους οξείας GvHD, χρόνιας GvHD ή πρόωρης θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία.

Σχετικός κίνδυνος (95% CI) για GvHD και TRM μετά από θεραπεία με G-CSF κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού των οστών (BM)					
Δημοσίευση	Περίοδος μελέτης	N	Οξεία GvHD βαθμού II-IV	Χρόνια GvHD	TRM
Μετα-ανάλυση (2003)	1986-2001 ^a	1.198	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	1.789	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	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Η ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες που αφορούσαν μεταμόσχευση BM κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν GM-CSF.

^b Η ανάλυση συμπεριέλαβε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση BM κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Χρήση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC:

Σε υγιείς δότες, 10 μικρογραμμάρια / kg / ημέρα δόση 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 συγγενή, κυκλική και ιδιοπαθή ουδετεροπενία) προκαλεί σταθερή αύξηση των απόλυτων αριθμών ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και μείωση της λοίμωξης και σχετικών συμβαμάτων.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη διατηρεί τους αριθμούς των ουδετερόφιλων φυσιολογικούς ώστε να επιτραπεί η προγραμματισμένη δοσολογία αντικής ή/και άλλης μυελοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη εμφανίζουν μια αύξηση της αντιγραφής του HIV.

Όπως και με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο παράγοντας G-CSF έχει διεγερτικές ιδιότητες επί των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρήθηκαν πάνω από 10 ng/mL για 8-16 ώρες.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 mL/kg.

Αποβολή

Η κάθαρση της φιλγραστίμης έχει καταδειχθεί ότι ακολουθεί φαρμακοκινητική πρώτης τάξης μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ορού της φιλγραστίμης είναι περίπου 3,5 ώρες, με ρυθμό κάθαρσης περίπου 0,6 mL/min/kg. Η συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για μια περίοδο έως 28 ημερών, σε ασθενείς που αναρρώνουν από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, είχε ως αποτέλεσμα την απουσία στοιχείων για τη συσσώρευση του φαρμάκου και συγκρίσιμες ημίσειες ζωές αποβολής.

Γραμμικότητα

Υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης της φιλγραστίμης στον ορό, είτε χορηγείται ενδοφλέβια είτε υποδόρια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φιλγραστίμη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 1 έτους, οι οποίες αποκάλυψαν μεταβολές που μπορούν να αποδοθούν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα λευκοκύτταρα, μυελοειδούς υπερπλασίας στον μυελό των οστών, εξωμυελικής κοκκιοκυτταροποίησης και σπληνικής διόγκωσης. Όλες αυτές οι μεταβολές αναστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην προγεννητική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί στους αρουραίους και στα κουνέλια. Η ενδοφλέβια (80 μg/kg/ημέρα) χορήγηση της φιλγραστίμης στα κουνέλια κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης ήταν τοξική για τη μητέρα και παρατηρήθηκε αυξημένη αυθόρμητη αποβολή, απώλεια μετά την εμφύτευση και μειωμένο μέσο μέγεθος των ζώντων νεογνών και βάρος των εμβρύων.

Με βάση τα αναφερόμενα δεδομένα για ένα άλλο προϊόν φιλγραστίμης παρόμοιο με το Grastofil, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα ευρήματα συν αυξημένες εμβρυϊκές δυσπλασίες στα 100 µg/kg/ημέρα, μια δόση τοξική για τη μητέρα, η οποία αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 50-90 φορές τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κλινική δόση των 5 µg/kg/ημέρα. Το επίπεδο όπου δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για εμβρυϊκή τοξικότητα σε αυτήν τη μελέτη ήταν 10 µg/kg/ημέρα, το οποίο αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση περίπου 3-5 φορές τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κλινική δόση.

Σε έγκυους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα ή το έμβρυο σε δόσεις έως και 575 µg/kg/ημέρα. Οι απόγονοι αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε φιλγραστίμη κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και της περιόδου της γαλουχίας, παρουσίασαν καθυστέρηση στην εξωτερική διαφοροποίηση και επιβράδυνση της ανάπτυξης (≥ 20 µg/kg/ημέρα) και ελαφρά μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (100 µg/kg/ημέρα).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Παγόμορφο οξικό οξύ
Νατρίου υδροξείδιο
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Η αραιωμένη φιλγραστίμη μπορεί να προσροφηθεί σε γυαλί και πλαστικά υλικά.

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος για ένεση/έγχυση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης εντός χρήσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει υπό κανονικές συνθήκες να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

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

Η τυχαία έκθεση για μία φορά σε θερμοκρασίες κατάψυξης δεν επηρεάζει αρνητικά τη σταθερότητα του Grastofil. Εάν η έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης είχε διάρκεια μεγαλύτερη από 24 ώρες ή συνέβη περισσότερο από μία φορά, τότε το Grastofil δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Εντός της διάρκειας ζωής του και με σκοπό την περιπατητική χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το Grastofil από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει σε θερμοκρασία δωματίου (όχι

επάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το Grastofil δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I με μόνιμα προσαρτημένη βελόνη από ανοξείδωτο ατσάλι στο άκρο και τυπωμένες επισημάνσεις 1/40 για διαβαθμίσεις από 0,1 mL έως 1 mL στον κυλινδρό. Το κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (λάτεξ, βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασίες: Κουτιά που περιέχουν 1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Εάν απαιτείται, το Grastofil μπορεί να αραιωθεί σε 5% διάλυμα γλυκόζης για ένεση/έγχυση. Σε καμία περίπτωση δεν συνιστάται η αραιώση σε τελική συγκέντρωση μικρότερη των 0,2 MU (2 µg) ανά mL.

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Μην ανακινείτε.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες των 1,5 MU (15 µg) ανά mL, πρέπει να προστίθεται ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (HSA) έως την τελική συγκέντρωση των 2 mg/mL. Παράδειγμα: Σε τελικό ενέσιμο όγκο των 20 mL, οι συνολικές δόσεις φιλγραστίμης που είναι μικρότερες από 30 MU (300 µg) πρέπει να χορηγούνται με προσθήκη 0,2 mL διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης 200 mg/mL (20%). Το Grastofil δεν περιέχει συντηρητικά. Λόγω του πιθανού κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης, οι προγεμισμένες σύριγγες με Grastofil προορίζονται για εφάπαξ χρήση.

Όταν αραιώνεται σε 5% διάλυμα γλυκόζης, το Grastofil είναι συμβατό με γυαλί και μια ποικιλία πλαστικών που περιλαμβάνουν PVC, πολυολεφίνη (ένα συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και πολυπροπυλένιο.

Απόρριψη

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Οκτωβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 4 Οκτωβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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(ων) παραγωγού(ών) της(ων) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

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

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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 θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αίτησης Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες 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).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Grastofil 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5 mL περιέχει 30 MU (300 μικρογραμμάρια) φιλγραστίμης
(600 μικρογραμμάρια/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Παγόμορφο οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80 και ύδωρ για
ενέσιμα. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση
1 προγεμισμένη σύριγγα (0,5 mL)
5 προγεμισμένες σύριγγες (0,5 mL)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για μία χρήση μόνο
Μην αναταράσσετε.
Υποδόρια και 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. ΔΙΑΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Το αραιωμένο διάλυμα Grastofil για ένεση/έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών όταν
φυλάσσεται σε θερμοκρασία
2°C έως 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Κρατήστε τη 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/877/001 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/13/877/002 5 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

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

Grastofil 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

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

Grastofil 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Φυλγραστίμη
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

0,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Grastofil 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5 mL περιέχει 48 MU (480 μικρογραμμάρια) φιλγραστίμης
(960 μικρογραμμάρια/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Παγόμορφο οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80 και ύδωρ για
ενέσιμα. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση
1 προγεμισμένη σύριγγα (0,5 mL)
5 προγεμισμένες σύριγγες (0,5 mL)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για μία χρήση μόνο
Μην αναταράσσετε.
Υποδόρια και 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. ΔΙΑΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Το αραιωμένο διάλυμα Grastofil για ένεση/έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Κρατήστε τη 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/877/003 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/13/877/004 5 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Grastofil 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

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

Grastofil 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Φυλγραστίμη
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

0,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Grastofil 30 MU/0.5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα φιλγραστίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό περιλαμβάνει κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Grastofil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Grastofil
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Grastofil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Grastofil
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Grastofil και ποια είναι η χρήση του

Το Grastofil περιέχει τη δραστική ουσία φιλγραστίμη. Το Grastofil είναι ένας αυξητικός παράγοντας λευκοκυττάρων (παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων) και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται φυσικά στον οργανισμό αλλά μπορούν επίσης να κατασκευαστούν με χρήση βιοτεχνολογίας για να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακο. Το Grastofil λειτουργεί ενθαρρύνοντας τον μυελό των οστών για να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα.

Μια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους και καθιστά τον οργανισμό σας λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Η φιλγραστίμη διεγείρει τον μυελό των οστών για να παράγει γρήγορα νέα λευκοκύτταρα.

Το Grastofil μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά την αγωγή με χημειοθεραπεία για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων εάν πάσχετε από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, το οποίο θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων,
- πριν από χημειοθεραπεία υψηλής δόσης για να κάνει τον μυελό των οστών να παράγει περισσότερα βλαστοκύτταρα, τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να επιστραφούν σε εσάς μετά τη θεραπείας σας. Αυτά μπορούν να ληφθούν από εσάς ή από έναν δότη. Τα βλαστοκύτταρα θα επιστραφούν στη συνέχεια στον μυελό των οστών και θα παραγάγουν κύτταρα αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

Μην χρησιμοποιήσετε το Grastofil

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυλγραστίμη 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 να χρησιμοποιήσετε το Grastofil.

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

- οστεοπόρωση (πάθηση των οστών),
- δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς η φυλγραστίμη μπορεί να προκαλέσει κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

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

- έχετε ξαφνικά σημεία αλλεργίας όπως εξάνθημα, κνησμό ή κνίδωση στο δέρμα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή άλλων μερών του σώματος, λαχάνιασμα, συριγμό ή πρόβλημα με την αναπνοή, καθώς αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία),
- παρουσιάσετε οίδημα στο πρόσωπο ή στους αστράγαλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως (σπειραματονεφρίτιδα).
- παρουσιάσετε άνω αριστερό στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, πόνο κάτω από την αριστερή πλευρά του θώρακα ή πόνο στην άκρη του αριστερού ώμου σας (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα διογκωμένου σπλήνα (σπληνομεγαλία), ή δυνατικά ρήξης σπληνός),
- παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μείωσης των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), με μειωμένη ικανότητα πήξης του αίματός σας),
- έχετε συμπτώματα φλεγμονής 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 φυλγραστίμη

Εάν εμφανίσετε απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία να διατηρήσετε μια ανταπόκριση με τη θεραπεία με φυλγραστίμη, ο γιατρός σας θα ερευνήσει τους λόγους για αυτό, όπως εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα της φυλγραστίμης.

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

Εάν είστε ασθενής με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, ενδέχεται 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 Grastofil, εκτός εάν το ορίσει ο γιατρός σας.

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

Προσέξτε ιδιαίτερα με άλλα φάρμακα που διεγείρουν τα λευκοκύτταρα

Το Grastofil ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που διεγείρουν την παραγωγή λευκοκυττάρων. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα πρέπει πάντα να καταγράφει το ακριβές φάρμακο που χρησιμοποιείτε.

Άλλα φάρμακα και Grastofil

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

Κύηση και θηλασμός

Το Grastofil δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες.

Το Grastofil δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν:

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

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Grastofil, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εκτός εάν ο γιατρός σας σας καθοδηγήσει διαφορετικά, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό εάν χρησιμοποιείτε Grastofil.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Grastofil μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Είναι σκόπιμο να περιμένετε για να δείτε πώς αισθάνεστε αφού πάρετε το Grastofil και πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Grastofil περιέχει σορβιτόλη

Το Grastofil περιέχει 50 mg σορβιτόλης σε κάθε ml.

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 Grastofil περιέχει νάτριο

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

Η προγεμισμένη σύριγγα του Grastofil περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό

Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (παράγωγο του λάτεξ) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

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 Grastofil και πόσο θα πρέπει να πάρω;

Το Grastofil συνήθως χορηγείται ως μια ημερήσια ένεση στον ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα (γνωστό ως υποδόρια ένεση). Μπορεί επίσης να χορηγείται ως ημερήσια αργή ένεση στη φλέβα (γνωστή ως ενδοφλέβια έγχυση). Η συνήθης δόση ποικίλλει, ανάλογα με τη νόσο και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Grastofil θα πρέπει να πάρετε.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη χημειοθεραπεία:
Κανονικά θα λάβετε την πρώτη δόση Grastofil σας τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία σας και τουλάχιστον 24 ώρες αφού υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Εσείς, ή τα άτομα που σας φροντίζουν, θα διδαχτείτε πώς να κάνετε υποδόριες ενέσεις, ώστε να μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας στο σπίτι. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να το επιχειρήσετε, παρά μόνον εάν έχετε πρώτα εκπαιδευτεί σωστά από τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας.

Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνω το Grastofil;

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Grastofil μέχρι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας να είναι φυσιολογικός. Θα πραγματοποιούνται τακτικές εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στον οργανισμό σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα χρειαστεί να παίρνετε το Grastofil.

Χρήση στα παιδιά

Το Grastofil 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.

Πληροφορίες για αυτοχορήγηση της ένεσης

Αυτή η ενότητα περιέχει πληροφορίες σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση του Grastofil.

Σημαντικό: μην προσπαθήσετε να δώσετε στον εαυτό σας μια ένεση, εκτός εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Η ένεση του Grastofil γίνεται στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα. Αυτό είναι γνωστό ως υποδόρια ένεση.

Εξοπλισμός που χρειάζεστε

Για να δώσετε στον εαυτό σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε:

- μια νέα προγεμισμένη σύριγγα Grastofil και
- μαντηλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα ή κάτι ανάλογο.

Τι πρέπει να κάνω πριν κάνω μια υποδόρια ένεση Grastofil;

1. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το ψυγείο. Αφήστε τη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) για περίπου 30 λεπτά ή κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα ελαφρά στην παλάμη σας για λίγα λεπτά. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετα. Μην θερμαίνετε Grastofil με οποιοδήποτε άλλο τρόπο (για παράδειγμα, μην το θερμαίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό).
2. Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
3. Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
4. Πλύνετε καλά τα χέρια σας.
5. Επιλέξτε μία άνετη, καλά φωτισμένη, καθαρή επιφάνεια και τοποθετήστε όλα τα αντικείμενα που χρειάζεστε σε απόσταση που να τα φτάνετε.

Πώς μπορώ να προετοιμάσω την ένεση Grastofil;

Πριν κάνετε την ένεση Grastofil πρέπει να κάνετε τα εξής:

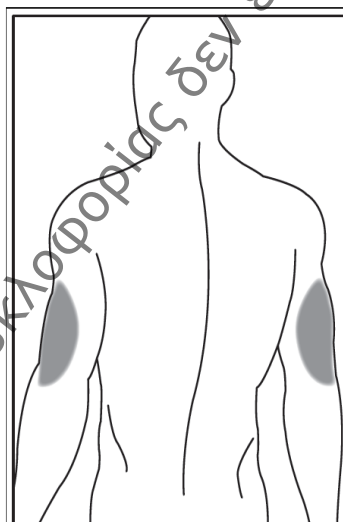
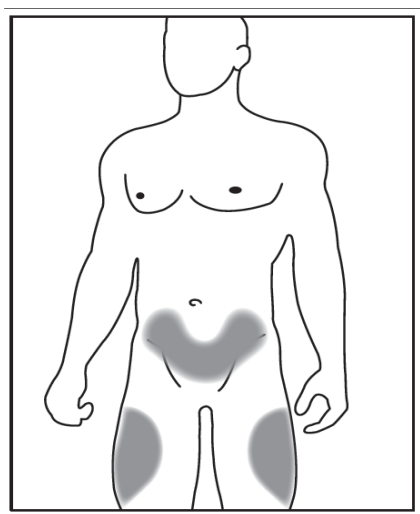
1. Για να αποφευχθεί λύγισμα της βελόνας, τραβήξτε απαλά το κάλυμμα από τη βελόνα, χωρίς συστοφή.
2. Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην ωθήσετε το έμβολο.

- Μπορεί να παρατηρήσετε μία μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα πριν από την ένεση. Ένεση του διαλύματος με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.
- Η σύριγγα του Grastofil έχει μια κλίμακα στον κύλινδρο της σύριγγας. Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω. Ωθήστε το έμβολο αργά μέχρι τον αριθμό (που δίνεται σε mL) ο οποίος αντιστοιχεί στη δόση του Grastofil που συνταγογράφησε ο γιατρός σας.
- Μπορείτε τώρα να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.

Πού θα πρέπει να κάνω την ένεση;

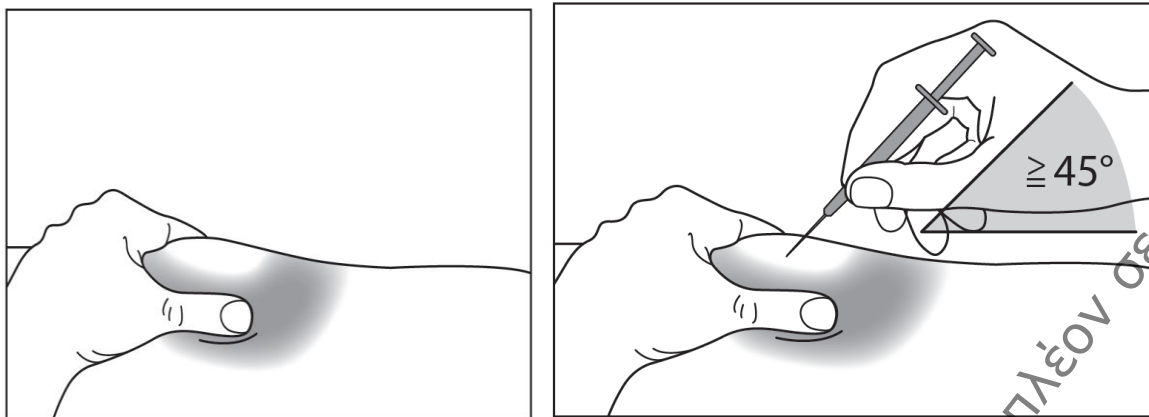
Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι η κορυφή των μηρών και της κοιλιάς. Αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, μπορείτε επίσης να χρησιμοποιήσετε την πίσω πλευρά των μπράτσων σας.

Μπορείτε να αλλάξετε το σημείο της ένεσης, αν παρατηρήσετε ότι η περιοχή είναι κόκκινη ή έχει πληγή.



Πώς να κάνω την ένεση;

- Απολυμάνετε το δέρμα σας χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα και τσιμπήστε (χωρίς να το σφίγγετε) το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας.
- Εισάγετε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα, όπως έχει δείξει ο νοσοκόμος ή ο γιατρός σας.
- Τραβήξτε ελαφρά το έμβολο για να βεβαιωθείτε ότι ένα αιμοφόρο αγγείο δεν έχει τρυπηθεί. Εάν δείτε αίμα στη σύριγγα, αφαιρέστε τη βελόνα και επανατοποθετήστε τη σε άλλο σημείο.
- Σπρώξτε το έμβολο με αργή και σταθερή πίεση, πάντα να κρατάτε το δέρμα σας τσιμπημένο, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.
- Αφαιρέστε τη βελόνα και ελευθερώστε το δέρμα σας. Μην τοποθετείτε το κάλυμμα στις χρησιμοποιημένες βελόνες, γιατί μπορεί κατά λάθος να τσιμπηθείτε.
- Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος μπορείτε να τη σκουπίσετε ελαφρά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή χαρτομάντιλο. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με ένα τσιρότο.
- Να χρησιμοποιείτε κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση. Μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε ποσότητα Grastofil που μπορεί να μείνει στη σύριγγα.



Θυμηθείτε: αν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας για βοήθεια και συμβουλές.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Grastofil από την κανονική

Μην αυξήσετε τη δόση που σας έχει δώσει ο γιατρός. Εάν πιστεύετε ότι έχετε χορηγήσει με ένεση περισσότερο από το κανονικό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

Εάν παραλείψετε μια ένεση ή χορηγήσετε με ένεση πολύ λίγο, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τυχόν δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό 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.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν:

- παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση, που περιλαμβάνει αδυναμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου (αναφυλαξία), δερματικό εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση (κνίδωση), οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα) και λαχάνιασμα (δύσπνοια).
- παρουσιάσετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια) καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- παρουσιάσετε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα). Νεφρική βλάβη έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φιλγραστίμη. Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οίδημα στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως.
- εμφανίσετε κάποια ή συνδυασμό από τις παρακάτω παρενέργειες:
 - διόγκωση ή πρήξιμο, που μπορεί να συνδέεται με μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακή διόγκωση και αίσθημα πληρότητας και γενική αίσθηση κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά γενικά εμφανίζονται με ταχείς ρυθμούς και θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών» και προκαλεί την διαφυγή αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία μέσα στο σώμα σας και χρειάζεται επείγοντως ιατρική παρακολούθηση.

- έχετε έναν συνδυασμό οποιωνδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - ο πυρετός, ή ρίγη, ή έντονο αίσθημα ψύχους, υψηλό καρδιακό ρυθμό, σύγχυση ή αποπροσανατολισμό, δύσπνοια, υπερβολικό πόνο ή δυσφορία και υγρό ή ιδρωμένο δέρμα.

Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται «σήψη» (επίσης ονομάζεται «δηλητηρίαση του αίματος»), μια σοβαρή λοίμωξη με φλεγμονώδη αντίδραση ολόκληρου του οργανισμού η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και χρειάζεται επείγουσα ιατρική περίθαλψη.

- παρουσιάσετε άνω αριστερό στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, πόνο κάτω από την αριστερή πλευρά του θώρακα ή πόνο στην άκρη του ώμου σας, καθώς μπορεί να υπάρχει ένα πρόβλημα με τον σπλήνα σας (διόγκωση του σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή ρήξη σπληνός).
- υποβάλλεστε σε θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και έχετε αίμα στα ούρα σας (αιματουρία). Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάζει τακτικά τα ούρα σας εάν παρουσιάσετε αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν βρεθεί πρωτεΐνη στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία).

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση του Grastofil είναι πόνος στους μύες ή στα οστά σας (μυοσκελετικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί παίρνοντας τα συνήθη φάρμακα για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικά). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυελού των οστών, μπορεί να εμφανιστεί νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) - αυτή είναι μια αντίδραση των κυττάρων του δότη έναντι του ασθενούς που λαμβάνει το μόσχευμα. Σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών, και έλκος και πληγές στο στόμα, στο έντερο, στο ήπαρ, στο δέρμα, ή στα μάτια, στους πνεύμονες, στον κόλπο και στις αρθρώσεις σας.

Σε υγιείς δότες βλαστοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί μια αύξηση των λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση) και μείωση των αιμοπεταλίων, η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματός σας (θρομβοπενία), καταστάσεις οι οποίες θα παρακολουθούνται από τον γιατρό σας.

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

- μείωση των αιμοπεταλίων η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναμία)
- πονοκέφαλος
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραίωση των τριχών (αλωπεκία)
- κόπωση (κόπωση)
- πόνος και πρήξιμο της εσωτερικής επένδυσης του πεπτικού σωλήνα που εκτείνεται από το στόμα έως τον πρωκτό (φλεγμονή του βλεννογόνου)
- πυρετός (πυρεξία)

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

- πνευμονική λοίμωξη (βρογχίτιδα)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- μειωμένο αίσθημα ευαισθησίας, ιδίως στο δέρμα (υπαισθησία)
- μυρμηκίαση ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών (παραίσθησία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας
- βήχας με αίμα (αιμόπτυση)
- πόνος στο στόμα και στο λαιμό (στοματοφαρυγγικός πόνος)

- αιμορραγία της μύτης (επίσταξη)
- δυσκοιλιότητα
- στοματικός πόνος
- διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία)
- εξάνθημα
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία)
- θωρακικός πόνος
- άλγος
- γενικευμένη αδυναμία (εξασθένιση)
- αίσθημα γενικής αδιαθεσίας (κακουχία)
- οίδημα των χεριών και των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αύξηση ορισμένων ενζύμων στο αίμα
- αλλαγές στη χημεία του αίματος
- αντίδραση από μετάγγιση

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

- αύξηση των λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- απόρριψη του μεταμοσχευμένου μυελού των οστών (νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή)
- υψηλό ουρικό οξύ στο αίμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα (υπερουριχαιμία) (αυξημένο ουρικό οξύ αίματος)
- ηπατική βλάβη προκαλούμενη από απόφραξη των μικρών φλεβών εντός του ήπατος (φλεβοαποφρακτική νόσος)
- οι πνεύμονες δεν λειτουργούν φυσιολογικά, προκαλώντας δύσπνοια (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- διόγκωση ή/και υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα (πνευμονική διήθηση)
- αιμορραγία από τον πνεύμονα (πνευμονική αιμορραγία)
- έλλειψη απορρόφησης οξυγόνου στον πνεύμονα (υποξία)
- δερματικό εξάνθημα με εξογκώματα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- πάθηση στην οποία μειώνεται η πυκνότητα των οστών, καθιστώντας τα πιο αδύναμα, πιο εύθραυστα και επιρρεπή σε κατάγματα (οστεοπόρωση)
- αντίδραση της θέσης ένεσης

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

- σοβαρός πόνος στα οστά, στον θώρακα, στο έντερο ή στις αρθρώσεις (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- αιφνίδια απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεων που μοιάζει με ουρική αρθρίτιδα (ψευδοουρική αρθρίτιδα)
- αλλαγή στον τρόπο με τον οποίο το σώμα ρυθμίζει τα υγρά εντός του σώματος και μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα (διαταραχές του όγκου υγρών)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα (δερματική αγγειίτιδα)
- υπερυψωμένα, επώδυνα έλκη ερυθροκυανού χρώματος στα άκρα και ορισμένες φορές στο πρόσωπο και στο λαιμό με πυρετό (σύνδρομο του Sweet)
- επιδείνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ασυνήθιστη αλλαγή στα ούρα
- μειωμένη οστική πυκνότητα
- Φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό), βλ. τμήμα 2.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό 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 φυλάσσεται το Grastofil

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

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

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

Το Grastofil μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να τοποθετηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημέρες που καταλήγει μέσα στην επισημανθεί ημερομηνία λήξης. Αφού το Grastofil έχει παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου, δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο. Κάθε σύριγγα Grastofil που έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 15 ημέρες δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μην χρησιμοποιείτε Grastofil εάν παρατηρήσετε ότι είναι νεφελώδες, ή υπάρχει αποχρωματισμός ή υπάρχουν σωματίδια μέσα σε αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια.

Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Grastofil

- Η δραστική ουσία είναι η φιλγραστίμη. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμεί με 600 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 MU (300 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 mL διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι παγόμορφο οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη, (E420) πολυσorbitικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Grastofil».

Εμφάνιση του Grastofil και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Grastofil είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα για ένεση ή έγχυση. Παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα που σημειώνονται με 1/40 τυπωμένες επιγραφές από 0,1 mL έως 1 κ.εκ. στον κύλινδρο της σύριγγας, με βελόνα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 mL διαλύματος.

Το Grastofil διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 και 5 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παραγωγός

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις: MM/EEEE

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εάν απαιτείται, το Grastofil μπορεί να αραιωθεί σε 5% διάλυμα γλυκόζης.
Αραίωση σε τελική συγκέντρωση < 0,2 MU/mL (2 µg/mL) δεν συνιστάται σε οποιαδήποτε στιγμή.

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις < 1,5 MU/mL (15 μικρογραμμάρια/mL), αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA) θα πρέπει να προστεθεί σε μία τελική συγκέντρωση των 2 mg/mL.

Παράδειγμα: Σε τελικό ενέσιμο όγκο των 20 mL, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης κάτω των 30 MU (300 μικρογραμμάρια) θα πρέπει να δίδεται με 0.2 κ.εκ. αλβουμίνη ανθρώπινου ορού 200 mg/mL (20%) διάλυμα προστίθεται.

Όταν αραιώνεται σε 5% διάλυμα γλυκόζης το Grastofil είναι συμβατό με γυαλί και ποικιλία πλαστικών, όπως PVC, πολυολεφίνη (ένα συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και πολυπροπυλένιο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Grastofil 48 MU/0.5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα φιλγραστίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό περιλαμβάνει κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Grastofil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Grastofil
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Grastofil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Grastofil
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Grastofil και ποια είναι η χρήση του

Το Grastofil περιέχει τη δραστική ουσία φιλγραστίμη. Το Grastofil είναι ένας αυξητικός παράγοντας λευκοκυττάρων (παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων) και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται φυσικά στον οργανισμό αλλά μπορούν επίσης να κατασκευαστούν με χρήση βιοτεχνολογίας για να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακο. Το Grastofil λειτουργεί ενθαρρύνοντας τον μυελό των οστών για να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα.

Μια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους και καθιστά τον οργανισμό σας λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Η φιλγραστίμη διεγείρει τον μυελό των οστών για να παράγει γρήγορα νέα λευκοκύτταρα.

Το Grastofil μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά την αγωγή με χημειοθεραπεία για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων εάν πάσχετε από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων,
- σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, το οποίο θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων,
- πριν από χημειοθεραπεία υψηλής δόσης για να κάνει τον μυελό των οστών να παράγει περισσότερα βλαστοκύτταρα, τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να επιστραφούν σε εσάς μετά τη θεραπείας σας. Αυτά μπορούν να ληφθούν από εσάς ή από έναν δότη. Τα βλαστοκύτταρα θα επιστραφούν στη συνέχεια στον μυελό των οστών και θα παραγάγουν κύτταρα αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

Μην χρησιμοποιήσετε το Grastofil

- 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 να χρησιμοποιήσετε το Grastofil.

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

- οστεοπόρωση (πάθηση των οστών),
- δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς η φιλγραστίμη μπορεί να προκαλέσει κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

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

- έχετε ξαφνικά σημεία αλλεργίας όπως εξάνθημα, κνησμό ή κνίδωση στο δέρμα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή άλλων μερών του σώματος, λαχάνιασμα, συριγμό ή πρόβλημα με την αναπνοή, καθώς αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία),
- παρουσιάσετε οίδημα στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως (σπειραματονεφρίτιδα).
- παρουσιάσετε άνω αριστερό στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, πόνο κάτω από την αριστερή πλευρά του θώρακα ή πόνο στην άκρη του αριστερού ώμου σας (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα διογκωμένου σπλήνα (σπληνομεγαλία), ή δυνατικά ρήξης σπληνός),
- παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μείωσης των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), με μειωμένη ικανότητα πήξης του αίματός σας),
- έχετε συμπτώματα φλεγμονής 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 εμφανίσετε απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία να διατηρήσετε μια ανταπόκριση με τη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο γιατρός σας θα ερευνήσει τους λόγους για αυτό, όπως εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα της φιλγραστίμης.

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

Εάν είστε ασθενής με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, ενδέχεται 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 Grastofil, εκτός εάν το ορίσει ο γιατρός σας.

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

Προσέξτε ιδιαίτερα με άλλα φάρμακα που διεγείρουν τα λευκοκύτταρα

Το Grastofil ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που διεγείρουν την παραγωγή λευκοκυττάρων. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα πρέπει πάντα να καταγράφει το ακριβές φάρμακο που χρησιμοποιείτε.

Άλλα φάρμακα και Grastofil

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

Κύηση και θηλασμός

Το Grastofil δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες.

Το Grastofil δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν:

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

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Grastofil, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εκτός εάν ο γιατρός σας σας καθοδηγήσει διαφορετικά, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό εάν χρησιμοποιείτε Grastofil.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Grastofil μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Είναι σκόπιμο να περιμένετε για να δείτε πώς αισθάνεστε αφού πάρετε το Grastofil και πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Grastofil περιέχει σορβιτόλη

Το Grastofil περιέχει 50 mg σορβιτόλης σε κάθε ml. 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 Grastofil περιέχει νάτριο

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

Η προγεμισμένη σύριγγα του Grastofil περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό

Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (παράγωγο του λάτεξ) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

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 Grastofil και πόσο θα πρέπει να πάρω;

Το Grastofil συνήθως χορηγείται ως μια ημερήσια ένεση στον ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα (γνωστό ως υποδόρια ένεση). Μπορεί επίσης να χορηγείται ως ημερήσια αργή ένεση στη φλέβα (γνωστή ως ενδοφλέβια έγχυση). Η συνήθης δόση ποικίλλει, ανάλογα με τη νόσο και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Grastofil θα πρέπει να πάρετε.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη χημειοθεραπεία:
Κανονικά θα λάβετε την πρώτη δόση Grastofil σας τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία σας και τουλάχιστον 24 ώρες αφού υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Εσείς, ή τα άτομα που σας φροντίζουν, θα διδαχτείτε πώς να κάνετε υποδόριες ενέσεις, ώστε να μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας στο σπίτι. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να το επιχειρήσετε, παρά μόνον εάν έχετε πρώτα εκπαιδευτεί σωστά από τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας.

Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνω το Grastofil;

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Grastofil μέχρι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας να είναι φυσιολογικός. Θα πραγματοποιούνται τακτικές εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στον οργανισμό σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα χρειαστεί να παίρνετε το Grastofil.

Χρήση στα παιδιά

Το Grastofil 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.

Πληροφορίες για αυτοχορήγηση της ένεσης

Αυτή η ενότητα περιέχει πληροφορίες σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση του Grastofil.

Σημαντικό: μην προσπαθήσετε να δώσετε στον εαυτό σας μια ένεση, εκτός εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Η ένεση του Grastofil γίνεται στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα. Αυτό είναι γνωστό ως υποδόρια ένεση.

Εξοπλισμός που χρειάζεστε

Για να δώσετε στον εαυτό σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε:

- μια νέα προγεμισμένη σύριγγα Grastofil και
- μαντηλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα ή κάτι ανάλογο.

Τι πρέπει να κάνω πριν κάνω μια υποδόρια ένεση Grastofil;

1. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το ψυγείο. Αφήστε τη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) για περίπου 30 λεπτά ή κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα ελαφρά στην παλάμη σας για λίγα λεπτά. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετα. Μην θερμαίνετε Grastofil με οποιοδήποτε άλλο τρόπο (για παράδειγμα, μην το θερμαίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό).
2. Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
3. Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
4. Πλύνετε καλά τα χέρια σας.
5. Επιλέξτε μία άνετη, καλά φωτισμένη, καθαρή επιφάνεια και τοποθετήστε όλα τα αντικείμενα που χρειάζεστε σε απόσταση που να τα φτάνετε.

Πώς μπορώ να προετοιμάσω την ένεση Grastofil;

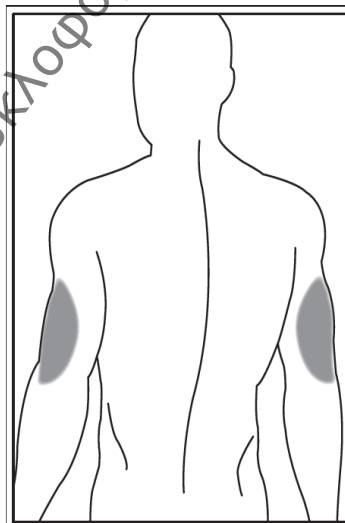
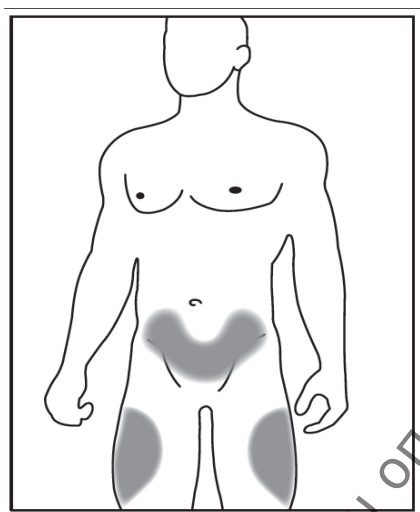
Πριν κάνετε την ένεση Grastofil πρέπει να κάνετε τα εξής:

1. Για να αποφευχθεί λύγισμα της βελόνας, τραβήξτε απαλά το κάλυμμα από τη βελόνα, χωρίς συστοφή.
2. Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην ωθήσετε το έμβολο.
3. Μπορεί να παρατηρήσετε μία μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα πριν από την ένεση. Ένεση του διαλύματος με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.
4. Η σύριγγα του Grastofil έχει μια κλίμακα στον κύλινδρο της σύριγγας. Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω. Ωθήστε το έμβολο αργά μέχρι τον αριθμό (που δίνεται σε mL) ο οποίος αντιστοιχεί στη δόση του Grastofil που συνταγογράφησε ο γιατρός σας.
5. Μπορείτε τώρα να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.

Πού θα πρέπει να κάνω την ένεση;

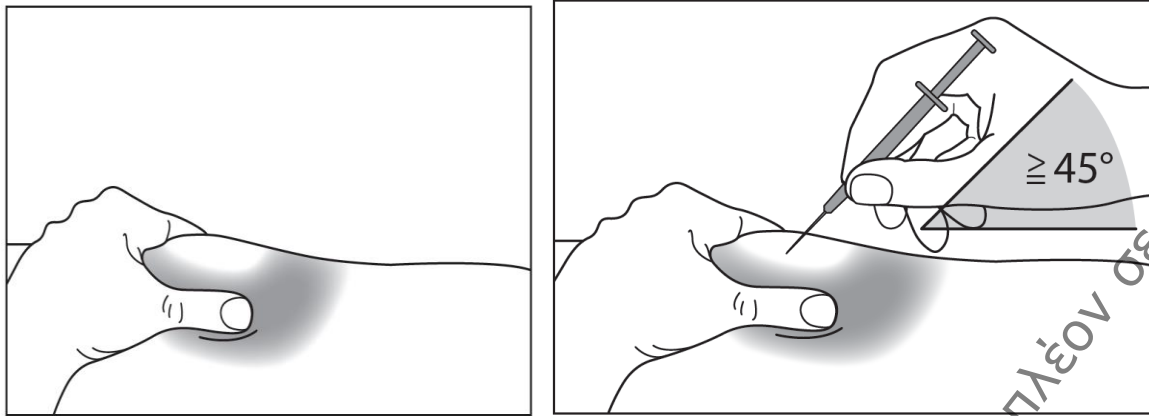
Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι η κορυφή των μηρών και της κοιλιάς. Αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, μπορείτε επίσης να χρησιμοποιήσετε την πίσω πλευρά των μπράτσων σας.

Μπορείτε να αλλάξετε το σημείο της ένεσης, αν παρατηρήσετε ότι η περιοχή είναι κόκκινη ή έχει πληγή.



Πώς να κάνω την ένεση;

1. Απολυμάνετε το δέρμα σας χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα και τσιμπήστε (χωρίς να το σφίγγετε) το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας.
2. Εισάγετε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα, όπως έχει δείξει ο νοσοκόμος ή ο γιατρός σας.
3. Τραβήξτε ελαφρά το έμβολο για να βεβαιωθείτε ότι ένα αιμοφόρο αγγείο δεν έχει τρυπηθεί. Εάν δείτε αίμα στη σύριγγα, αφαιρέστε τη βελόνα και επανατοποθετήστε τη σε άλλο σημείο.
4. Σπρώξτε το έμβολο με αργή και σταθερή πίεση, πάντα να κρατάτε το δέρμα σας τσιμπημένο, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.
5. Αφαιρέστε τη βελόνα και ελευθερώστε το δέρμα σας. Μην τοποθετείτε το κάλυμμα στις χρησιμοποιημένες βελόνες, γιατί μπορεί κατά λάθος να τσιμπηθείτε.
6. Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος μπορείτε να τη σκουπίσετε ελαφρά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή χαρτομάντιλο. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με ένα τσιρότο.
7. Να χρησιμοποιείτε κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση. Μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε ποσότητα Grastofil που μπορεί να μείνει στη σύριγγα.



Θυμηθείτε: αν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας για βοήθεια και συμβουλές.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Grastofil από την κανονική

Μην αυξήσετε τη δόση που σας έχει δώσει ο γιατρός. Εάν πιστεύετε ότι έχετε χορηγήσει με ένεση περισσότερο από το κανονικό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Grastofil

Εάν παραλείψετε μια ένεση ή χορηγήσετε με ένεση πολύ λίγο, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τυχόν δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό 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.

Ενημερώστε τον γιατρό σας άμέσως κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν:

- παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση, που περιλαμβάνει αδυναμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου (αναφυλαξία), δερματικό εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση), οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα) και λαχάνιασμα (δύσπνοια).
- παρουσιάσετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια) καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- παρουσιάσετε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα). Νεφρική βλάβη έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φιλγραστίμη. Καλέστε τον γιατρό σας άμέσως εάν παρουσιάσετε οίδημα στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως.
- εμφανίσετε κάποια ή συνδυασμό από τις παρακάτω παρενέργειες:
 - διόγκωση ή πρήξιμο, που μπορεί να συνδέεται με μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακή διόγκωση και αίσθημα πληρότητας και γενική αίσθηση κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά γενικά εμφανίζονται με ταχείς ρυθμούς και θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών» και προκαλεί την διαφυγή αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία μέσα στο σώμα σας και χρειάζεται επείγοντως ιατρική παρακολούθηση.
- έχετε έναν συνδυασμό οποιωνδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- ο πυρετός, ή ρίγη, ή έντονο αίσθημα ψύχους, υψηλό καρδιακό ρυθμό, σύγχυση ή αποπροσανατολισμό, δύσπνοια, υπερβολικό πόνο ή δυσφορία και υγρό ή ιδρωμένο δέρμα.

Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται «σήψη» (επίσης ονομάζεται «δηλητηρίαση του αίματος»), μια σοβαρή λοίμωξη με φλεγμονώδη αντίδραση ολόκληρου του οργανισμού η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και χρειάζεται επείγουσα ιατρική περίθαλψη.

- παρουσιάσετε άνω αριστερό στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, πόνο κάτω από την αριστερή πλευρά του θώρακα ή πόνο στην άκρη του ώμου σας, καθώς μπορεί να υπάρχει ένα πρόβλημα με τον σπλήνα σας (διόγκωση του σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή ρήξη σπληνός).
- υποβάλλεστε σε θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και έχετε αίμα στα ούρα σας (αιματουρία). Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάζει τακτικά τα ούρα σας εάν παρουσιάσετε αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν βρεθεί πρωτεΐνη στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία).

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση του Grastofil είναι πόνος στους μύες ή στα οστά σας (μυοσκελετικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί παίρνοντας τα συνήθη φάρμακα για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικά). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυελού των οστών, μπορεί να εμφανιστεί νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) - αυτή είναι μια αντίδραση των κυττάρων του δότη έναντι του ασθενούς που λαμβάνει το μόσχευμα. Σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών, και έλκος και πληγές στο στόμα, στο έντερο, στο ήπαρ, στο δέρμα, ή στα μάτια, στους πνεύμονες, στον κόλπο και στις αρθρώσεις σας.

Σε υγιείς δότες βλαστοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί μια αύξηση των λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση) και μείωση των αιμοπεταλίων, η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματός σας (θρομβοπενία), καταστάσεις οι οποίες θα παρακολουθούνται από τον γιατρό σας.

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

- μείωση των αιμοπεταλίων η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- πονοκέφαλος
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραιώση των τριχών (αλωπεκία)
- κόπωση (κόπωση)
- πόνος και πρήξιμο της εσωτερικής επένδυσης του πεπτικού σωλήνα που εκτείνεται από το στόμα έως τον πρωκτό (φλεγμονή του βλεννογόνου)
- πυρετός (πυρεξία)

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

- πνευμονική λοίμωξη (βρογχίτιδα)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- μειωμένο αίσθημα ευαισθησίας, ιδίως στο δέρμα (υπαισθησία)
- μυρμηκίαση 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 στο λαιμό (στοματοφαρυγγικός πόνος)
- αιμορραγία της μύτης (επίσταξη)

- δυσκοιλιότητα
- στοματικός πόνος
- διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία)
- εξάνθημα
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία)
- θωρακικός πόνος
- άλγος
- γενικευμένη αδυναμία (εξασθένιση)
- αίσθημα γενικής αδιαθεσίας (κακουχία)
- οίδημα των χεριών και των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αύξηση ορισμένων ενζύμων στο αίμα
- αλλαγές στη χημεία του αίματος
- αντίδραση από μετάγγιση

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

- αύξηση των λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- απόρριψη του μεταμοσχευμένου μυελού των οστών (νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή)
- υψηλό ουρικό οξύ στο αίμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα (υπερουριχαιμία) (αυξημένο ουρικό οξύ αίματος)
- ηπατική βλάβη προκαλούμενη από απόφραξη των μικρών φλεβών εντός του ήπατος (φλεβοαποφρακτική νόσος)
- οι πνεύμονες δεν λειτουργούν φυσιολογικά, προκαλώντας δύσπνοια (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- διόγκωση ή/και υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα (πνευμονική διήθηση)
- αιμορραγία από τον πνεύμονα (πνευμονική αιμορραγία)
- έλλειψη απορρόφησης οξυγόνου στον πνεύμονα (υποξία)
- δερματικό εξάνθημα με εξογκώματα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- πάθηση στην οποία μειώνεται η πυκνότητα των οστών, καθιστώντας τα πιο αδύναμα, πιο εύθραυστα και επιρρεπή σε κατάγματα (οστεοπόρωση)
- αντίδραση της θέσης ένεσης

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

- σοβαρός πόνος στα οστά, στον θώρακα, στο έντερο ή στις αρθρώσεις (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- αιφνίδια απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεων που μοιάζει με ουρική αρθρίτιδα (ψευδοουρική αρθρίτιδα)
- αλλαγή στον τρόπο με τον οποίο το σώμα ρυθμίζει τα υγρά εντός του σώματος και μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα (διαταραχές του όγκου υγρών)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα (δερματική αγγειίτιδα)
- υπερυψωμένα, επώδυνα έλκη ερυθροκυανού χρώματος στα άκρα και ορισμένες φορές στο πρόσωπο και στο λαιμό με πυρετό (σύνδρομο του Sweet)
- επιδείνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ασυνήθιστη αλλαγή στα ούρα
- μειωμένη οστική πυκνότητα
- Φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό), βλ. τμήμα 2.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό 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 φυλάσσεται το Grastofil

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

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

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

Το Grastofil μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να τοποθετηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημέρες που καταλήγει μέσα στην επισημανθεί ημερομηνία λήξης. Αφού το Grastofil έχει παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου, δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο. Κάθε σύριγγα Grastofil που έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 15 ημέρες δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μην χρησιμοποιείτε Grastofil εάν παρατηρήσετε ότι είναι νεφελώδες, ή υπάρχει αποχρωματισμός ή υπάρχουν σωματίδια μέσα σε αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια.

Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Grastofil

- Η δραστική ουσία είναι η φιλγραστίμη. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 90 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμεί με 900 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 MU (480 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 mL διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι παγόμορφο οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη, (E420) πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Grastofil».

Εμφάνιση του Grastofil και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Grastofil είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα για ένεση ή έγχυση. Παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα που σημειώνονται με 1/40 τυπωμένες επιγραφές από 0,1 mL έως 1 κ.εκ. στον κύλινδρο της σύριγγας, με βελόνα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 mL διαλύματος.

Το Grastofil διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 και 5 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παραγωγός

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις: MM/EEEE

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εάν απαιτείται, το Grastofil μπορεί να αραιωθεί σε 5% διάλυμα γλυκόζης. Αραίωση σε τελική συγκέντρωση < 0,2 MU/mL (2 µg/mL) δεν συνιστάται σε οποιαδήποτε στιγμή.

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις < 1,5 MU/mL (15 μικρογραμμάρια/mL), αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA) θα πρέπει να προστεθεί σε μία τελική συγκέντρωση των 2 mg/mL.

Παράδειγμα: Σε τελικό ενέσιμο όγκο των 20 mL, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης κάτω των 30 MU (300 μικρογραμμάρια) θα πρέπει να δίδεται με 0.2 κ.εκ. αλβουμίνη ανθρώπινου ορού 200 mg / mL (20%) διάλυμα προστίθεται.

Όταν αραιώνεται σε 5% διάλυμα γλυκόζης το Grastofil είναι συμβατό με γυαλί και ποικιλία πλαστικών, όπως PVC, πολυολεφίνη (ένα συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και πολυπροπυλένιο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ