

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες [MU] (600 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης\*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 12 εκατομμύρια μονάδες (MU) (120 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης σε 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες [MU] (600 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης\*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (MU) (300 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση περιέχει 96 εκατομμύρια μονάδες [MU] (960 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης\*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (MU) (480 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\*ανασυνδρασμένος μεθειονυλικός ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων [G-CSF]) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδρασμένου DNA στην *Escherichia coli* (BL21).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420) (βλ. παράγραφο 4.4).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση (ένεση/έγχυση).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Η φιλγραστίμη ενδείκνυται για την κινητοποίηση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC).

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

Η φιλγραστίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιμένουσας ουδετεροπενίας (ANC μικρότερο ή ίσο με  $1,0 \times 10^9/L$ ) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βακτηριακών λοιμώξεων στην περίπτωση που άλλες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

### Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

#### *Δοσολογία*

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα. Η πρώτη δόση της φιλγραστίμης πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε μια υποδόρια δόση των 230 μg/m<sup>2</sup>/ημέρα (4,0 έως 8,4 μg/kg/ημέρα).

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

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

#### *Τρόπος χορήγησης*

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μετά από αραιώση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6). Η υποδόρια οδός προτιμάται στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις από μια μελέτη

χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενδέχεται να μειώνει τη χρονική διάρκεια της δράσης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος στην χορήγηση πολλαπλών δόσεων δεν είναι ξεκάθαρη. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την κάθε ατομική κλινική περίπτωση.

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

*Δοσολογία*

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

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

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

ANC = απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων

*Τρόπος χορήγησης*

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών ή 24 ωρών ή ως συνεχής 24ωρη υποδόρια έγχυση. Η φιλγραστίμη θα πρέπει να αραιώνεται σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6).

Για την κινητοποίηση των PBPC σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση PBPC

*Δοσολογία*

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

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

*Τρόπος χορήγησης*

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνη της:

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως υποδόρια συνεχής έγχυση διάρκειας 24 ωρών ή ως υποδόρια ένεση. Για εγχύσεις, η φιλγραστίμη θα πρέπει να αραιωθεί σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6).

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία:

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση.

#### Κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC

##### *Δοσολογία*

Για την κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες, η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 1,0 MU (10 µg)/kg/ημέρα για 4 έως 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα 5 και να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα 6 εάν χρειάζεται, έτσι ώστε να συλλέγονται  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg σωματικού βάρους λήπτη.

##### *Τρόπος χορήγησης*

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση.

#### Ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

##### *Δοσολογία*

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

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

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

##### *Τρόπος χορήγησης*

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

#### Ασθενείς με HIV λοίμωξη

##### *Δοσολογία*

Για αναστροφή της ουδετεροπενίας:

Η συνιστώμενη αρχική δόση της φιλγραστίμης είναι 0,1 MU (1 µg)/kg/ημέρα με τιτλοποίηση έως 0,4 MU (4 µg)/kg/ημέρα το ανώτατο μέχρι την επίτευξη και τη διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων ( $ANC > 2,0 \times 10^9$  /L). Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό  $> 90\%$  των ασθενών

ανταποκρίθηκε σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μία περίοδο 2 ημερών (διάμεσος).

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

Διατήρηση φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων:

Αφού έχει επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, πρέπει να προσδιορισθεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού των ουδετεροφίλων. Συνιστάται ρύθμιση της αρχικής δόσολογίας σε 30 MU (300 μg)/ημέρα κάθε δεύτερη ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω ρύθμιση της δόσολογίας, όπως προσδιορίζεται από τον ANC του ασθενούς, για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε  $> 2,0 \times 10^9 /L$ . Σε κλινικές μελέτες, απαιτήθηκε χορήγηση δόσης 30 MU (300 μg)/ημέρα τις ημέρες 1-7 καθ' όλη τη διάρκεια της εβδομάδας για τη διατήρηση του ANC  $> 2,0 \times 10^9 /L$ , με διάμεση τιμή συχνότητας δόσολογίας 3 ημέρες την εβδομάδα. Μπορεί να απαιτηθεί μακροχρόνια χορήγηση για τη διατήρηση του ANC  $> 2,0 \times 10^9 /L$ .

*Τρόπος χορήγησης*

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

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με φιλγραστίμη συμπεριελήφθηκε ένας μικρός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Για το λόγο αυτό, δεν μπορούν να γίνουν ειδικές δόσολογικές συστάσεις για αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικοί ασθενείς με SCN και καρκίνο

Στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών το εξήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας έχει αποδειχθεί για αυτή την ηλικιακή ομάδα, η οποία ως επί το πλείστον περιελάμβανε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρξαν διαφορές στα προφίλ ασφαλείας για τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της SCN.

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

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

#### **4.3 Αντενδείξεις**

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

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

##### Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για όλες τις ενδείξεις

##### *Υπερευαισθησία*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με φιλγραστίμη έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επακόλουθη θεραπεία. Η φιλγραστίμη πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείτε φιλγραστίμη σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην φιλγραστίμη ή πεγφιλγραστίμη.

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες*

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονοπάθεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό διηθήσεων πνευμόνων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η αρχική εμφάνιση πνευμονικών συμπτωμάτων όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια σε συσχέτισμό με ακτινολογική αξιολόγηση πνευμονικών διηθήσεων και διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να αποτελέσουν πρώιμα σημεία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή

##### *Σπειραματονεφρίτιδα*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη και πεγφιλγραστίμη έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα. Γενικά, τα συμβάντα της σπειραματονεφρίτιδας υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της φιλγραστίμης και της πεγφιλγραστίμης. Συνιστάται παρακολούθηση με ανάλυση ούρων.

##### *Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών*

Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία, ύστερα από χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοματιναιμία, οίδημα και αιμοσυμπύκνωση. Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν τη συνήθη συμπτωματική θεραπεία η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

##### *Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνα*

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

##### *Κακοήθης νεοπλασία των κυττάρων*

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια αποτελέσματα μπορεί να παρατηρηθούν σε ορισμένα μη-

μυελοειδή κύτταρα *in vitro*.

#### *Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή χρόνια μυελογενής λευχαιμία*

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

#### *Οξεία μυελογενής λευχαιμία*

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

#### *Θρομβοπενία*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη, έχει αναφερθεί θρομβοπενία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται στενά, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με φιλγραστίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή ή η μείωση των δόσεων της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που εμφανίζουν θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <  $100 \times 10^9/L$ ).

#### *Λευκοκυττάρωση*

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

#### *Ανοσογονικότητα*

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της φιλγραστίμης είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δεσμευτικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιολογικά. Ωστόσο δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα.

#### *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 διακοπή του παράγοντα G-CSF (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με συννοσηρότητες

*Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και δρεπανοκυτταρική νόσο*



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

#### *Οστεοπόρωση*

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

#### Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο

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

#### *Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας*

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγούνται στους ασθενείς υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας διότι δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των παραμέτρων του όγκου, ενώ εντατικοποιημένες δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων των καρδιολογικών, πνευμονικών, νευρολογικών και δερματολογικών επιδράσεων (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος των χρησιμοποιούμενων ειδικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων).

#### *Επίδραση της χημειοθεραπείας στα ερυθροκύτταρα και τα θρομβοκύτταρα*

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

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

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

Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της pegfilgrastim, ενός εναλλακτικού παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα. Δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της filgrastim και του MDS / της AML. Ωστόσο, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα MDS/AML.

#### *Άλλες ειδικές προφυλάξεις*

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα μυελογενή προγονικά κύτταρα. Η φιλγραστίμη ενεργεί κυρίως επί των προδρόμων των ουδετεροφίλων ασκώντας την ενέργειά της με το να αυξάνει τον αριθμό των ουδετεροφίλων. Επομένως, σε ασθενείς που έχουν μειωμένο αριθμό πρόδρομων κυττάρων, η ανταπόκριση των ουδετεροφίλων μπορεί να είναι

ελαττωμένη (όπως στην περίπτωση όσων υποβάλλονται σε παρατεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, ή όσων ο όγκος έχει διηθήσει στον μυελό των οστών).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση έχουν αναφερθεί περιστασιακά αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχών του όγκου των υγρών.

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

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

### Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

#### *Κινητοποίηση*

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκρίσεις των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (μονοθεραπεία με φιλγραστίμη ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία) στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός απόκλισης μεταξύ των ασθενών και μεταξύ των εργαστηριακών προσδιορισμών των κυττάρων CD34<sup>+</sup> δείχνει ότι είναι δύσκολη η άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Κατά συνέπεια είναι δύσκολο να συστηθεί μια βέλτιστη μέθοδος. Η επιλογή της μεθόδου κινητοποίησης πρέπει να γίνεται με βάση τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

#### *Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες*

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

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

#### *Αξιολόγηση της απόδοσης των προγονικών κυττάρων*

Κατά την αξιολόγηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που συλλέγονται σε ασθενείς υπό αγωγή με φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού.

Τα αποτελέσματα ανάλυσης κυτταρομετρικής ροής των CD34<sup>+</sup> κυττάρων ποικίλλουν ανάλογα με την ακριβή χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία και συνεπώς οι αριθμοί που συνιστώνται σύμφωνα με μελέτες άλλων εργασιών θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

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

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

#### Ειδικές προφυλάξεις σε υγιείς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ειδικές προφυλάξεις σε δέκτες αλλογενών PBPC που κινητοποιούνται με φιλγραστίμη*

Τα πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μοσχεύματος των αλλογενών PBPC και του λήπτη μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης 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 που πάσχουν από σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία που εκδηλώνουν λευχαιμία ή παρουσιάζουν ενδείξεις λευχαιμικής εξέλιξης.

#### *Αριθμός κυττάρων αίματος*

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

#### *Εξέλιξη σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο*

Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά τη διάγνωση SCN, ώστε να διαχωρίζονται από άλλες

αιματολογικές διαταραχές, όπως είναι η απλαστική αναιμία, η δυσπλασία του μυελού των οστών και η μυελογενής λευχαιμία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος και προσδιορισμός του διαφορικού τύπου καθώς και μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και εκτίμηση της μορφολογίας του μυελού των οστών και του καρυότυπου.

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

#### *Άλλες ειδικές προφυλάξεις*

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

Η αιματοουρία ήταν συχνή, ενώ σε ένα μικρό αριθμό ασθενών εμφανίστηκε πρωτεϊνουρία. Θα πρέπει να γίνονται συστηματικές αναλύσεις ούρων ώστε να ελεγχθούν αυτά τα ενδεχόμενα.

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

#### Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

##### *Αριθμός κυττάρων αίματος*

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

##### *Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων*

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

##### *Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή*

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε ευκαιριακές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών όπως το σύμπλεγμα από *Mycobacterium avium* ή σε κακοήθειες όπως το λέμφωμα. Σε ασθενείς με

γνωστές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών ή κακοήθεια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση της κατάλληλης αγωγής για την αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης επιπρόσθετα της χορήγησης της φιλγραστίμης για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην ουδετεροπενία που οφείλεται σε διηθητική λοίμωξη του μυελού των οστών ή σε κακοήθεια δεν έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί.

#### Όλοι οι ασθενείς

Το Nivestim περιέχει σορβιτόλη (E420). Σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (hereditary fructose intolerance, HFI) δεν πρέπει να δίνεται αυτό το φάρμακο παρά μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) ενδέχεται να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (hereditary fructose intolerance, HFI). Τα φάρμακα (που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη) που δίνονται ενδοφλέβια ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή και πρέπει να αντενδείκνυνται για αυτόν τον πληθυσμό, εκτός εάν συντρέχει σοβαρή κλινική ανάγκη και δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές λύσεις.

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

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 0,6 mg/ml ή 0,96 mg/ml, πράγμα που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της φιλγραστίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύων στα κουνέλια με μεγάλα πολλαπλάσια της κλινικής έκθεσης και με την παρουσία της μητρικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία στις οποίες τεκμηριώνεται δίοδος της φιλγραστίμης μέσω του πλακούντα σε έγκυες γυναίκες.

Η φιλγραστίμη δεν συστήνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φιλγραστίμη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί η απόφαση για το αν θα διακοπεί

ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα υπάρξει αποχή από την θεραπεία με φιλγραστίμη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

### Γονιμότητα

Η φιλγραστίμη δεν επηρεάζει την αναπαραγωγική απόδοση ή την γονιμότητα στους αρσενικούς ή τους θηλυκούς επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Nivestim μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη μετά τη χορήγηση φιλγραστίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### α. Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη συγκαταλέγονται οι εξής: αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας και του ARDS), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, σπληνομεγαλία βαριάς μορφής/ρήξη σπλήνα, εξέλιξη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία σε ασθενείς SCN, GvHD σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλογενή μεταφορά μυελού των οστών ή μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος και δρεπανοκυτταρική κρίση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η πυρεξία, το μυοσκελετικό άλγος (που περιλαμβάνει πόνο στα οστά, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, αυχεναλγία), η αναιμία, ο έμετος και η ναυτία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο, το μυοσκελετικό άλγος ήταν ήπιο ή μέτριο στο 10% και σοβαρό στο 3% των ασθενών.

#### β. Πίνακας σύνοψης ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από κλινικές δοκιμές, καθώς και με αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά 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		Σηψαιμία Βρογχίτιδα Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Ουρολοίμωξη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία <sup>ε</sup>	Σπληνομεγαλία <sup>α</sup> Αιμοσφαιρίνη μειωμένη <sup>ε</sup>	Λευκοκυττάρωση <sup>α</sup>	Ρήξη σπλήνα <sup>α</sup> Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Υπερευαισθησία σε φάρμακο <sup>α</sup> Αντίδραση	Αναφυλακτική αντίδραση

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά 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)
			μοσχεύματος κατά ξενιστή <sup>β</sup>	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη <sup>ε</sup> Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος	Υπερουριχαιμία Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	Μειωμένη γλυκόζη αίματος Ψευδοποδάγρα <sup>α</sup> (Πυροφωσφορική Αρθροπάθεια) Διαταραχές όγκου υγρών
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <sup>α</sup>	Ζάλη Υπαισθησία Παραισθησία		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Υπόταση	Φλεβοαποφρακτική νόσος <sup>δ</sup>	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών <sup>α</sup> Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αιμόπτυση Δύσπνοια Βήχας <sup>α</sup> Στοματοφαρυγγικό άλγος <sup>α, ε</sup> Επίσταξη	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας <sup>α</sup> Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>α</sup> Πνευμονικό οίδημα <sup>α</sup> Πνευμονική αιμορραγία Διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>α</sup> Πνευμονική διήθηση <sup>α</sup> Υποξία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια <sup>α, ε</sup> Έμετος <sup>α, ε</sup> Ναυτία <sup>α</sup>	Άλγος του στόματος Δυσκοιλότητα <sup>ε</sup>		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατομεγαλία Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία <sup>α</sup>	Εξάνθημα <sup>α</sup> Ερύθημα	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Δερματική αγγειίτιδα <sup>α</sup> Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Μυοσκελετικό άλγος <sup>γ</sup>	Μυϊκοί σπασμοί	Οστεοπόρωση	Μειωμένη οστική πυκνότητα Έξαρση

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά 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)
συνδεδετικού ιστού				ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Αιματουρία	Λευκωματουρία	Σπειραματονεφρίτιδα Ανωμαλίες ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση <sup>α</sup> Φλεγμονή βλεννογόνου <sup>α</sup> Πυρεξία	Θωρακικό άλγος <sup>α</sup> Άλγος <sup>α</sup> Εξασθένιση <sup>α</sup> Κακουχία <sup>ε</sup> Περιφερικό οίδημα <sup>ε</sup>	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση κατά τη μετάγγιση <sup>ε</sup>		

<sup>α</sup> Βλ. παράγραφο γ (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

<sup>β</sup> Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις GnHD και θάνατοι σε ασθενείς ύστερα από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παράγραφο γ).

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνει πόνο στα οστά, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, αυχενάλγια.

<sup>δ</sup> Περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή σε κινητοποίηση των PBPC.

<sup>ε</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες με υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς με φιλγραστίμη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και σχετιζόμενες με τις συνέπειες της υποκείμενης κακοήθειας ή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

#### γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης παρουσιάστηκαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες θεραπείες σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Γενικά, οι αναφορές ήταν συχνότερες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας αιτιώδη συσχέτιση. Η φιλγραστίμη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες

Σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικού οιδήματος και πνευμονικής διήθησης έχουν αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις με έκβαση αναπνευστική ανεπάρκεια, ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνα

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



### *Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών*

Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν εμφανισθεί γενικότερα σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθεις νόσους, σηψαιμία, ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές χημειοθεραπείας ή που βρίσκονται υπό διαδικασία αφαίρεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Δερματική αγγειίτιδα*

Έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα σε ασθενείς που τους χορηγείται φιλγραστίμη. Ο μηχανισμός δημιουργίας αγγειίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη δεν είναι γνωστός. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χρήσης, η δερματική αγγειίτιδα έχει αναφερθεί στο 2% των ασθενών με SCN.

### *Λευκοκυττάρωση*

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

### *Σύνδρομο Sweet*

Περιπτώσεις συνδρόμου Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη.

### *Ψευδοποδάγρα (πυροφωσφορική αρθροπάθεια)*

Έχει αναφερθεί ψευδοποδάγρα (πυροφωσφορική αρθροπάθεια) σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη.

### *GvHD*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις GvHD και θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF ύστερα από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δείχνουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες σε ενήλικες και σε παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχουν ηλικιακά εξαρτώμενες διαφορές στην φαρμακοκινητική της φιλγραστίμης. Η μόνη σταθερά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν μυοσκελετικό άλγος, το οποίο δεν είναι διαφορετικό από την εμπειρία στον ενήλικο πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για περαιτέρω αξιολόγηση της χρήσης φιλγραστίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Χρήση σε ηλικιωμένους*

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών συγκρινόμενα με νεότερους ενήλικες (> 18 ετών), που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές ανάμεσα στις αποκρίσεις μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ενήλικων ασθενών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για περαιτέρω αξιολόγηση της χρήσης φιλγραστίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις της φιλγραστίμης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης 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. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας από φιλγραστίμη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη συνήθως οδηγεί σε μείωση των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων κατά 50% μέσα σε 1 έως 2 ημέρες, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 έως 7 ημέρες.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

Το Nivestim είναι ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

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

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

Η χρήση της φιλγραστίμης, ως μονοθεραπεία ή μετά από χημειοθεραπεία, κινητοποιεί τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Αυτά τα αυτόλογα PBPC μπορούν να συλλεχθούν και να εγχυθούν μετά από κυτταροτοξική θεραπεία υψηλής δόσης, αντικαθιστώντας είτε

συμπληρώνοντας τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Η έγχυση PBPC επιταχύνει την αιμοποιητική ανάνηψη μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές και την ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

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

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

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

<sup>α</sup> Η ανάλυση περιλαμβάνει μελέτες που περιέχουν μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Μερικές μελέτες χρησιμοποίησαν GM-CSF.

<sup>β</sup> Η ανάλυση περιλαμβάνει ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

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

Σε υγιείς δότες, μία δόση 10 µg/kg/ημέρα που χορηγείται υποδόρια για 4 έως 5 διαδοχικές ημέρες, επιτρέπει τη συλλογή  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg σωματικού βάρους λήπτη στην πλειοψηφία των δοτών μετά από δύο λευκαφαιρέσεις.

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

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη διατηρεί τον αριθμό των ουδετεροφίλων σε φυσιολογικά επίπεδα για να επιτραπεί η προγραμματισμένη χορήγηση δόσεων αντιικών και/ή άλλων μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών αγωγών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν φιλγραστίμη εμφανίζουν αύξηση της αντιγραφής του HIV.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, εφάπαξ δόσης, ελεγχόμενη, διπλής κατεύθυνσης διασταυρούμενη μελέτη σε 46 υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ του Nivestim ήταν συγκρίσιμο με εκείνο του προϊόντος αναφοράς μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση. Μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολλαπλών δόσεων, ελεγχόμενη, διπλής κατεύθυνσης διασταυρούμενη μελέτη σε 50 υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ του Nivestim ήταν συγκρίσιμο με εκείνο του προϊόντος αναφοράς μετά από υποδόρια χορήγηση.

Έχει καταδειχθεί ότι η αποβολή της φιλγραστίμης ακολουθεί φαρμακοκινητική πρώτης τάξης ύστερα από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ορού της φιλγραστίμης είναι περίπου 3,5 ώρες, με ρυθμό αποβολής περίπου 0.6 ml/min/kg. Συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για χρονική περίοδο μέχρι 28 ημερών, σε ασθενείς σε ανάκαμψη μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν κατέδειξε ενδείξεις συσσώρευσης του φαρμάκου και συγκρίσιμη ημίσεια ζωή απέκκρισης. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης ορού της φιλγραστίμης, είτε χορηγείται ενδοφλέβια είτε υποδόρια. Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρήθηκαν πάνω από 10 ng/ml για 8 έως 16 ώρες. Ο όγκος κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 ml/kg.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φιλγραστίμη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας μέχρι 1 έτους, που αποκάλυψαν αλλαγές που οφείλονται στις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα λευκοκύτταρα, μυελοειδή υπερπλασία του μυελού των οστών, εξωμυελική κοκκιοποίηση και διόγκωση του σπλήνα. Αυτές οι αλλαγές αναστρέφονται όλες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην προγεννητική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί σε επίμυες και κουνέλια. Ενδοφλέβια (80 μg/kg/ημέρα) χορήγηση της φιλγραστίμης σε κουνέλια κατά την διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης ήταν τοξική για την μητέρα και παρατηρήθηκαν αυξημένη αυτόματη αποβολή, απώλεια μετά την εμφύτευση, και μειωμένο μέσο μέγεθος και βάρος των ζωντανών νεογνών.

Με βάση τα στοιχεία που αναφέρθηκαν για ένα άλλο προϊόν φιλγραστίμης παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα ευρήματα συν αυξημένες εμβρυϊκές διαμαρτίες σε 100 μg/kg/ημέρα, μία τοξική για την μητέρα δόση η οποία αντιστοιχεί σε συστηματική έκθεση των περίπου 50-90 φορές έκθεσης που παρατηρείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κλινική δόση των 5 μg/kg/ημέρα. Το όριο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες για την εμβρυοτοξικότητα σε αυτήν την μελέτη ήταν 10 μg/kg/ημέρα, η οποία αντιστοιχεί σε μία συστηματική έκθεση των περίπου 3-5 φορές έκθεσης που παρατηρείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κλινική δόση.

Σε έγκυους επίμυες δεν παρατηρήθηκε μητρική ή εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις μέχρι και 575 μg/kg/ημέρα. Απόγονοι των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε φιλγραστίμη κατά την διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και περιόδου γαλουχίας, παρουσίασαν καθυστέρηση στην εξωτερική διαφοροποίηση και καθυστέρηση ανάπτυξης ( $\geq 20$  μg/kg/ημέρα) και ελαφρώς μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (100 μg/kg/ημέρα).

Η φιλγραστίμη δεν είχε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών επίμυων.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, ψυχρό

Υδροξείδιο του νατρίου  
Σορβιτόλη (E420)  
Πολυσορβικό 80  
Υδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Το Nivestim δεν θα πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

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

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

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Προγεμισμένη σύριγγα

30 μήνες.

### Μετά την αραιώση

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

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

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

Τυχαία έκθεση σε θερμοκρασία κατάψυξης για διάστημα έως 24 ώρες δεν επηρεάζει τη σταθερότητα του Nivestim. Οι κατεψυγμένες προ-γεμισμένες σύριγγες μπορούν να ξεπαγώσουν και να τοποθετηθούν σε ψυγείο για μελλοντική χρήση. Εάν η έκθεση υπερβαίνει τις 24 ώρες, ή εάν έχει καταψυχθεί πάνω από μια φορά, τότε το Nivestim ΔΕΝ θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Κατά τη διάρκεια ζωής του και με σκοπό την περιπατητική χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το προϊόν από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει στη θερμοκρασία δωματίου (όχι επάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημερών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

Προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτος χάλυβας), με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης, που περιέχει 0,2 ml ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος για έγχυση.

### Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση, Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο

## διάλυμα/διάλυμα για έγχυση

Προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτος χάλυβας), με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης, που περιέχει 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος για έγχυση.

Σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα έχει προσαρτηθεί μια βελόνη που κλείνει με κάλυμμα βελόνης, το οποίο περιέχει φυσικό ελαστικό εποξειδικής βάσης (epoxygrene), ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ που ενδέχεται να έρθει σε επαφή με τη βελόνη.

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 5, 8 ή 10 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Εάν χρειαστεί, το Nivestim μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η αραιώση μέχρι τελικής συγκέντρωσης λιγότερο των 0,2 MU (2 µg) ανά ml δε συνιστάται σε καμία περίπτωση.

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

Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις λιγότερο των 1,5 MU (15 µg) ανά ml, θα πρέπει να προστεθεί ανθρώπινη λευκωματίνη (HAS) μέχρι τελικής συγκέντρωσης 2 mg/ml.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο 20 ml, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης κάτω των 30 MU (300 µg) θα πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 ml διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης 20% κατά Ευρ. Φαρμακοποιία.

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

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/631/001  
EU/1/10/631/002  
EU/1/10/631/003  
EU/1/10/631/004  
EU/1/10/631/005

EU/1/10/631/006  
EU/1/10/631/007  
EU/1/10/631/008  
EU/1/10/631/009  
EU/1/10/631/010  
EU/1/10/631/011  
EU/1/10/631/012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιουνίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μαΐου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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 ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Hospira Zagreb d.o.o.  
Prudnička cesta 60  
10291 Prigorje Brdovečko  
Κροατία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hospira Zagreb d.o.o.  
Prudnička cesta 60  
10291 Prigorje Brdovečko  
Κροατία

**B. ΟΡΟΙ Ή 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 (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 12 εκατομμύρια μονάδες (MU) (120 µg) φιλγραστίμης σε 0,2 ml (0,6 mg/ml)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: οξικό οξύ ψυχρό, υδροξείδιο του νατρίου, πολυσορβικό 80, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση.  
1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,2 ml  
5 προγεμισμένες σύριγγες των 0,2 ml.  
8 προγεμισμένες σύριγγες των 0,2 ml.  
10 προγεμισμένες σύριγγες των 0,2 ml.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Μόνο για μία χρήση.  
Για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

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

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

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

Προστατευτικό κάλυμμα βελόνης είναι προσαρτημένο στην προ-γεμισμένη σύριγγα για να προστετεύει από τραύμα προκαλούμενο από τρύπημα της βελόνης. Βλέπε φύλλο οδηγιών για οδηγίες χρήσης του ασφαλούς από τη βελόνη εξαρτήματος

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την αραίωση να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/631/001  
EU/1/10/631/002  
EU/1/10/631/003  
EU/1/10/631/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nivestim 12 MU/0,2 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**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

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

Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη  
SC/IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

0,2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (MU) (300 µg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,6 mg/ml)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: οξικό οξύ ψυχρό, υδροξείδιο του νατρίου, πολυσορβικό 80, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση.  
1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml  
5 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.  
8 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.  
10 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Μόνο για μία χρήση.  
Για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

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

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

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

Προστατευτικό κάλυμμα βελόνης είναι προσαρτημένο στην προ-γεμισμένη σύριγγα για να προστετεύει από τραύμα προκαλούμενο από τρύπημα της βελόνης. Βλέπε φύλλο οδηγιών για οδηγίες χρήσης του ασφαλούς από τη βελόνη εξαρτήματος

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



Μετά την αραίωση να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/631/004  
EU/1/10/631/005  
EU/1/10/631/006  
EU/1/10/631/011

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nivestim 30 MU/0,5 ml

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

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

Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη  
SC/IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

0,5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (MU) (480 µg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml (0,96 mg/ml)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: οξικό οξύ ψυχρό, υδροξείδιο του νατρίου, πολυσορβικό 80, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση.  
1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml  
5 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.  
8 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.  
10 προγεμισμένες σύριγγες των 0,5 ml.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Μόνο για μία χρήση.  
Για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

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

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

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

Προστατευτικό κάλυμμα βελόνης είναι προσαρτημένο στην προ-γεμισμένη σύριγγα για να προστετεύει από τραύμα προκαλούμενο από τρύπημα της βελόνης. Βλέπε φύλλο οδηγιών για οδηγίες χρήσης του ασφαλούς από τη βελόνη εξαρτήματος

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την αραίωση να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/631/007  
EU/1/10/631/008  
EU/1/10/631/009  
EU/1/10/631/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nivestim 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**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

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

Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση  
φιλγραστίμη  
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**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα /διάλυμα για έγχυση**  
**Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα /διάλυμα για έγχυση**  
**Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα /διάλυμα για έγχυση**  
φιλγραστίμη

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό 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 παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

### **1. Τι είναι το Nivestim και ποια είναι η χρήση του**

Το Nivestim είναι ένας αυξητικός παράγοντας των λευκοκυττάρων (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) και ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, αλλά μπορούν επίσης να παρασκευαστούν με χρήση βιοτεχνολογίας, για να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα. Το Nivestim δρα ενδυναμώνοντας τον μυελό των οστών, ώστε να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα.

Τυχόν μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να συμβεί λόγω πολλών αιτιών και καθιστά τον οργανισμό σας λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Το Nivestim διεγείρει τον μυελό των οστών, ώστε να παράγει γρήγορα νέα λευκοκύτταρα.

Το Nivestim μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, μετά από 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,
- πριν από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων, ώστε ο μυελός των οστών να παράγει περισσότερα βλαστοκύτταρα, τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να σας επαναχορηγηθούν μετά τη θεραπεία σας. Αυτά μπορούν να ληφθούν από εσάς ή από έναν δότη. Τα βλαστοκύτταρα θα επιστρέψουν στη συνέχεια στον μυελό των οστών και θα παράγουν κύτταρα του αίματος,
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων, σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον ιό HIV, που θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου των λοιμώξεων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Nivestim

### Μην χρησιμοποιήσετε το Nivestim

- 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 προτού χρησιμοποιήσετε το Nivestim.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία **εάν πάσχετε από:**

- δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς το Nivestim ίσως προκαλέσει δρεπανοκυτταρική κρίση.
- οστεοπόρωση (νόσος των οστών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα κατά την διάρκεια της θεραπείας με Nivestim, σε περίπτωση που:

- παρουσιάσετε ξαφνικά σημεία αλλεργίας όπως εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή άλλων μερών του σώματος, λαχάνιασμα, συριγμό ή προβλήματα στην αναπνοή, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).
- εμφανίσετε φούσκωμα στο πρόσωπό σας ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως (σπειραματονεφρίτιδα).
- έχετε πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα, πόνο κάτω από τα αριστερά πλευρά ή στην κορυφή του αριστερού σας ώμου (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα διογκωμένου σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή πιθανής ρήξης σπλήνα).
- παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μωλωπισμό (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), οπότε το αίμα σας έχει μειωμένη ικανότητα πήξης).

Φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό) 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 στην φιλγραστίμη

Εάν παρουσιάσετε απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης ανταπόκρισης στη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο γιατρός σας θα διερευνήσει τα αίτια συμπεριλαμβανομένου του εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα που εξουδετερώνουν την δράση της φιλγραστίμης.

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

Εάν είστε ασθενής που πάσχει από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε καρκίνο του αίματος (λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)). Θα πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους εμφάνισης καρκίνων του αίματος και τους ελέγχους που θα πρέπει να πραγματοποιούνται. Εάν εμφανίσετε ή είναι πιθανό να εμφανίσετε καρκίνους του αίματος, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Nivestim, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε δότης βλαστοκυττάρων, η ηλικία σας πρέπει να είναι μεταξύ 16 και 60 ετών.

### Προσέξτε ιδιαίτερα με άλλα προϊόντα που διεγείρουν τα λευκοκύτταρα

Το Nivestim είναι ένα προϊόν από μια ομάδα προϊόντων που διεγείρουν την παραγωγή των λευκοκυττάρων. Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα πρέπει πάντοτε να καταγράφει το

ακριβές προϊόν που χρησιμοποιείτε.

### **Άλλα φάρμακα και Nivestim**

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

### **Κύηση και θηλασμός**

Το Nivestim δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες.

Το Nivestim δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το 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 Nivestim, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν χρησιμοποιείτε το Nivestim, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλέψει διαφορετικά.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Nivestim μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Συνιστάται να περιμένετε και να δείτε πώς νιώθετε μετά τη λήψη του Nivestim και προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Nivestim περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 0,6 mg/ml ή 0,96 mg/ml, πράγμα που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **Το Nivestim περιέχει σορβιτόλη**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 50 mg σορβιτόλης σε κάθε ml.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (hereditary fructose intolerance, HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς (ή το παιδί σας) δεν πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο. Οι ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, κάτι που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε HFI ή εάν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να καταναλώνει γλυκά φαγητά ή ποτά επειδή αισθάνεται ανακάτεμα, εμετό ή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μετεωρισμός, στομαχικές κράμπες ή διάρροια.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Nivestim**

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

### **Πώς χορηγείται το Nivestim και πόσο θα πρέπει να πάρω;**

Το Nivestim χορηγείται συνήθως ως καθημερινή ένεση μέσα στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω

από το δέρμα (γνωστή ως υποδόρια ένεση). Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως καθημερινή αργή ένεση μέσα στη φλέβα (γνωστή ως ενδοφλέβια έγχυση). Η συνήθης δόση ποικίλλει ανάλογα με τη νόσο σας και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Nivestim θα πρέπει να πάρετε.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά από χημειοθεραπεία: Κανονικά θα λάβετε την πρώτη δόση σας με Nivestim τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Εσείς ή τα άτομα που σας φροντίζουν μπορούν να εκπαιδευτούν στη χορήγηση υποδόριων ενέσεων, ώστε να μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας κατ' οίκον. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να το επιχειρήσετε αυτό, εκτός εάν έχετε λάβει πρώτα επαρκή εκπαίδευση από τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί.

### **Για πόσο καιρό θα χρειαστεί να παίρνω το Nivestim;**

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Nivestim έως ότου ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας να είναι φυσιολογικός. Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στον οργανισμό σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό θα χρειαστεί να παίρνετε το Nivestim.

### **Χρήση σε παιδιά**

Το Nivestim χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των παιδιών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή που πάσχουν από σοβαρά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία). Η δοσολογία στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι η ίδια όπως στους ενήλικες.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Nivestim από την κανονική**

Μην αυξάνετε τη δόση που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Εάν νομίζετε ότι σας έχει εγχυθεί περισσότερο απ' όσο πρέπει, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Nivestim**

Εάν έχετε χάσει μία ένεση, ή σας έχει εγχυθεί πολύ μικρή ποσότητα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε οποιαδήποτε δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το 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.

**Παρακαλείσθε να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας:**

- σε περίπτωση που εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση, που περιλαμβάνει αδυναμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου (αναφυλαξία), δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του φάρυγγα (αγγειοοίδημα) και πρόβλημα στην αναπνοή (δύσπνοια).
- σε περίπτωση που εμφανίσετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- σε περίπτωση που εμφανίσετε βλάβη στους νεφρούς σας (σπειραματονεφρίτιδα). Στους ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη έχει παρατηρηθεί βλάβη των νεφρών. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε φούσκωμα στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας,

αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως.

- σε περίπτωση που εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή ένα συνδυασμό αυτών:
  - ο πρήξιμο ή φούσκωμα, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με λιγότερο συχνή ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο στην κοιλιά και αίσθημα πληρότητας, καθώς και γενικευμένο αίσθημα κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά αναπτύσσονται γενικά με ταχύ ρυθμό.

Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης, που ονομάζεται «σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών» και η οποία προκαλεί διαρροή του αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία στο σώμα σας και απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.

- σε περίπτωση που εμφανίσετε συνδυασμό οποιωνδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:
  - ο πυρετός ή ρίγη, ή αίσθηση έντονου ψύχους, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, σύγχυση ή αποπροσανατολισμός, δυσκολία στην αναπνοή, ακραίος πόνος ή δυσφορία και κολλώδες ή ιδρωμένο δέρμα.

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

- σε περίπτωση που εμφανίσετε πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα, πόνο κάτω από τα αριστερά πλευρά ή πόνο στην κορυφή του ώμου σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόβλημα με τον σπλήνα σας (διόγκωση του σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή ρήξη σπλήνα).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και εμφανίσετε αίμα στα ούρα σας (αιματουρία). Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάζει τακτικά τα ούρα σας εάν παρουσιάσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν βρεθεί πρωτεΐνη στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία).

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χρήσης της φιλγραστιμης είναι ο πόνος στους μύες ή στα οστά σας (μυοσκελετικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη λήψη κλασικών φαρμάκων για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικά). Σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυελού των οστών, μπορεί να συμβεί Αντίδραση Μοσχεύματος κατά Ξενιστή (GvHD). Αυτή είναι μία αντίδραση των κυττάρων του δότη έναντι του ασθενή που λαμβάνει το μόσχευμα. Σημάδια και συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή τα πέλματα των ποδιών και έλκη και πληγές στο στόμα σας, το έντερο, το ήπαρ, το δέρμα ή τα μάτια σας, τους πνεύμονες, τον κόλπο και τις αρθρώσεις.

Στους υγιείς δότες βλαστοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των λευκοκυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρωση) και η μείωση των αιμοπεταλίων. Έτσι μειώνεται η ικανότητα πήξης του αίματός σας (θρομβοπενία). Αυτά θα παρακολουθούνται από τον γιατρό σας.

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

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων που μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων αίματος (αναιμία)
- κεφαλαλγία
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- ασυνήθης απώλεια ή αραίωση τριχών (αλωπεκία)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- πόνος και πρήξιμο στην επένδυση του πεπτικού σωλήνα που εκτείνεται από το στόμα έως τον πρωκτό (φλεγμονή βλεννογόνου)
- πυρετός (πυρεξία)

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

- φλεγμονή των πνευμόνων (βρογχίτιδα)

- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- ουρολοίμωξη
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση ευαισθησίας, ιδιαίτερα στο δέρμα (υπαισθησία)
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών (παραισθησία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας
- βήχας με αίμα (αιμόπτυση)
- πόνος στο στόμα και τον φάρυγγα (στοματοφαρυγγικός πόνος)
- αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στο στόμα
- διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία)
- εξάνθημα
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- μυϊκοί σπασμοί
- πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία)
- πόνος στο θώρακα
- πόνος
- γενικευμένη αδυναμία (εξασθένιση)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)
- πρήξιμο στα χέρια και τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- αύξηση των επιπέδων ορισμένων ενζύμων στο αίμα
- μεταβολές στις βιοχημικές εξετάσεις του αίματος
- αντίδραση κατά τη μετάγγιση

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

- αύξηση των λευκοκυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρωση)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- απόρριψη του μεταμοσχευμένου μυελού των οστών (αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή)
- υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα (υπερουριχαιμία) (αυξημένο ουρικό οξύ αίματος)
- ηπατική βλάβη που προκαλείται από απόφραξη μικρών φλεβών εντός του ήπατος (φλεβοαποφρακτική νόσος)
- οι πνεύμονες δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε, με αποτέλεσμα μεγάλο πρόβλημα στην αναπνοή (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- πρήξιμο και/ή υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- μη φυσιολογικές ακτινογραφίες πνευμόνων (πνευμονική διήθηση)
- αιμορραγία από τον πνεύμονα (πνευμονική αιμορραγία)
- απουσία απορρόφησης του οξυγόνου στον πνεύμονα (υποξία)
- εξάνθημα με εξογκωμένο δέρμα (ιχθυοβλατιδώδες εξάνθημα)
- νόσος που κάνει τα οστά να γίνουν λιγότερο πυκνά, πιο αδύναμα, πιο εύθραυστα και πιθανότερο να σπάσουν (οστεοπόρωση)
- αντίδραση στο σημείο της ένεσης

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

- σοβαρός πόνος στα οστά, τον θώρακα, το έντερο ή τις αρθρώσεις (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις, παρόμοια με ουρική αρθρίτιδα (ψευδοποδάγρα)

- μία αλλαγή στον τρόπο που το σώμα σας ρυθμίζει τα υγρά εντός του σώματος και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο (διαταραχές όγκου υγρών)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος (δερματική αγγειίτιδα)
- βαθυκόκκινου χρώματος, διογκωμένες, επώδυνες πληγές στα άκρα και ορισμένες φορές στο πρόσωπο και στον λαιμό με πυρετό (σύνδρομο Sweet)
- επιδείνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ασυνήθης αλλαγή στα ούρα
- μειωμένη οστική πυκνότητα
- φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό), βλ. παράγραφο 2

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Nivestim**

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

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και την προ-γεμισμένη σύριγγα μετά το «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Η σύριγγα μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να τοποθετηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 15 ημερών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή υπάρχουν σωματίδια.

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

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Nivestim**

- Η δραστική ουσία είναι η φιλγραστίμη. Κάθε ml περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες [MU] (600 μg) ή 96 εκατομμύρια μονάδες [MU] (960 μg) φιλγραστίμης.
- Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση: κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 12 εκατομμύρια μονάδες (MU), 120 μg φιλγραστίμης σε 0,2 ml (αντιστοιχεί σε 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση: κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (MU), 300 μg φιλγραστίμης σε 0,5 ml (αντιστοιχεί σε 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση: κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (MU), 480 μg φιλγραστίμης σε 0,5 ml (αντιστοιχεί σε 0,6 mg/ml).

0,96 mg/ml).

- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ (ψυχρό), υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη E420, πολυσορβικό 80, και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Nivestim και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Nivestim είναι ένα διαυγές, άχρωμο ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα με βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτος χάλυβας) με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης. Το κάλυμμα της βελόνης περιέχει φυσικό ελαστικό εποξειδικής βάσης (epoxyrene), ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ που ενδέχεται να έρθει σε επαφή με τη βελόνη.

Υπάρχουν 1, 5, 8 ή 10 σύριγγες σε κάθε συσκευασία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

### **Παρασκευαστής**

Hospira Zagreb d.o.o.  
Prudnička cesta 60  
10291 Prigorje Brdovečko  
Κροατία

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0



**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

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

---

**Οδηγίες για το πώς θα κάνετε την ένεση στον εαυτό σας**

Αυτή η παράγραφος περιέχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Nivestim. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να κάνετε ένεση μόνοι σας παρά μόνο εάν έχετε ειδικά εκπαιδευτεί από το γιατρό ή τη νοσηλεύτριά σας. Είναι επίσης σημαντικό να απορρίψετε τη σύριγγα σε (αδιάτρητο) κουτί απόρριψης για αιχμηρά αντικείμενα. Εάν δεν είστε σίγουρος/η σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης ή εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ζητήσετε τη βοήθεια του γιατρού ή της νοσηλεύτριάς σας

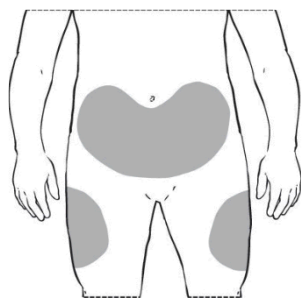
### ***Πώς θα κάνω την ένεση του Nivestim;***

Το Nivestim συνήθως χορηγείται μια φορά ημερησίως με ένεση, συνήθως στον ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα. Αυτό είναι γνωστό ως υποδόρια ένεση.

Εάν μάθετε να κάνετε την ένεση μόνοι σας, αυτό σημαίνει ότι δεν θα χρειάζεται πλέον να περιμένετε στο σπίτι σας για τη νοσηλεύτρια, ή να πρέπει να επισκεφτείτε το νοσοκομείο ή την κλινική κάθε μέρα για να λάβετε την ένεσή σας.

Πρέπει να κάνετε την ένεση περίπου την ίδια ώρα καθημερινά. Τα πλέον κατάλληλα σημεία για να κάνετε ένεση είναι:

- Το επάνω μέρος των μηρών σας,
- Η κοιλιακή χώρα, εκτός από την περιοχή γύρω από τον ομφαλό.



Είναι καλύτερα να αλλάζετε το μέρος που κάνετε ένεση κάθε μέρα, έτσι ώστε να μην δημιουργηθεί κίνδυνος ερεθισμού σε κάποια περιοχή.

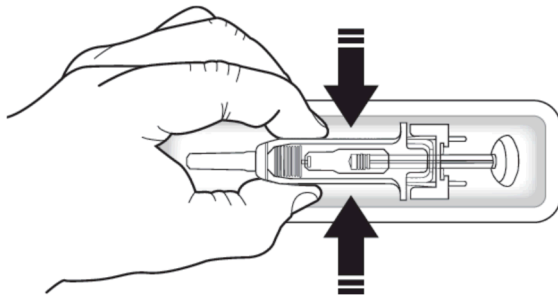
### ***Εξαρτήματα που χρειάζονται για τη χορήγηση***

Για να κάνετε στον εαυτό σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε τα παρακάτω αντικείμενα:

- Μια καινούργια προγεμισμένη σύριγγα Nivestim.
- Ένα κουτί απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (αδιάτρητο) για την ασφαλή απόρριψη των χρησιμοποιημένων συρίγγων.
- Αντισηπτικά μαντηλάκια (εάν συστήνεται από το γιατρό σας ή τη νοσηλεύτρια).

### ***Πώς να κάνω την υποδόρια ένεση του Nivestim;***

1. Προσπαθήστε να κάνετε την ένεση περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
2. Βγάλτε το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα Nivestim από το ψυγείο.
3. Αφαιρέστε τον δίσκο τύπου κυψέλης (blister) που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα από το κουτί. Όταν το κουτί περιέχει δίσκους τύπου κυψέλης (blister) με περισσότερες από μία προγεμισμένες σύριγγες, αποκόψτε τον δίσκο τύπου κυψέλης (blister) που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα κατά μήκος του διάτρητου μέρους και επιστρέψτε τους υπόλοιπους δίσκους τύπου κυψέλης (blister) που περιέχουν προγεμισμένες σύριγγες στο κουτί και επιστρέψτε το κουτί στο ψυγείο.
4. Ανοίξτε τον δίσκο τύπου κυψέλης (blister) που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα, αποκολλώντας το καπάκι από τον δίσκο τύπου κυψέλης (blister). Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από τον δίσκο τύπου κυψέλης (blister), κρατώντας την από το σώμα της σύριγγας.
  - **Μη** συγκρατείτε το γκρι κάλυμμα της βελόνης ή τη ράβδο του εμβόλου.



Ελέγξτε τη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι το προστατευτικό της βελόνης καλύπτει τον κύλινδρο της προγεμισμένης σύριγγας. **Μην** πιέζετε το προστατευτικό της βελόνης επάνω από το κάλυμμα της βελόνης πριν από την ένεση. Έτσι ενδέχεται να ενεργοποιηθεί ή να ασφαλίσει το προστατευτικό της βελόνης. Εάν το προστατευτικό της βελόνης καλύπτει τη βελόνη, αυτό σημαίνει ότι έχει ενεργοποιηθεί.

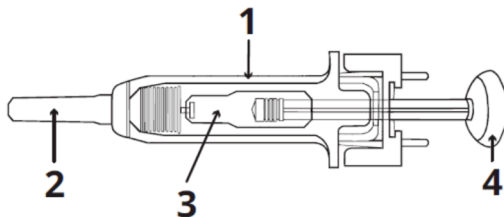
Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων. **Μην** ελέγχετε το προϊόν μέσα από το πλαστικό της διάταξης ασφαλείας.

Ελέγξτε την ημερομηνία επάνω στην ετικέτα για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης του φαρμάκου.

Βεβαιωθείτε ότι έχετε κοντά σας το κουτί απόρριψης για αιχμηρά αντικείμενα (αδιάτρητο).

Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου στους 25 °C). Αυτό θα διαρκέσει 15-30 λεπτά.

- **Μην** αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνης της σύριγγας ενόσω αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- **Μην** ανακινείτε τη σύριγγα.



1	Προστατευτικό βελόνης
2	Κάλυμμα βελόνης
3	Φάρμακο
4	Ράβδος εμβόλου

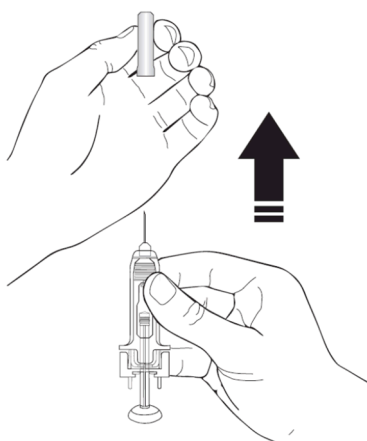
• **Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα Nivestim εάν:**

- Το κουτί είναι ανοιχτό ή κατεστραμμένο.
- Το προστατευτικό της βελόνης λείπει, έχει αποκολληθεί ή έχει ενεργοποιηθεί.
- Το φάρμακο είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή μέσα στο υγρό επιπλέουν σωματίδια.
- Οποιοδήποτε μέρος της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται ραγισμένο ή σπασμένο ή υπάρχει διαρροή του υγρού από τη σύριγγα.
- Η προγεμισμένη σύριγγα έχει πέσει κάτω. Η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να έχει σπάσει, ακόμα και εάν δεν μπορείτε να δείτε το σπάσιμο.
- Το κάλυμμα της βελόνης λείπει ή δεν έχει στερεωθεί καλά.
- Η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα έχει παρέλθει.

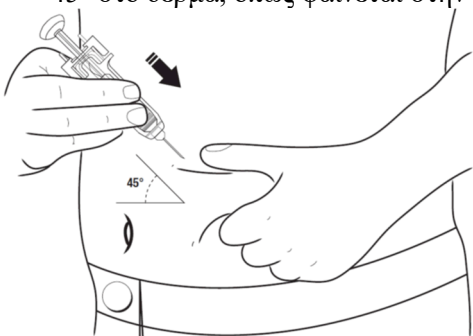
Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια καινούρια προγεμισμένη σύριγγα.

5. Επιλέξτε μια άνετη, καλά φωτισμένη επιφάνεια για να κάνετε την ένεσή σας και ελέγξτε τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.
6. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
7. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα του προστατευτικού της βελόνης με το κάλυμμα της βελόνης να δείχνει προς τα πάνω.

- **Μην** κρατάτε από την κεφαλή του εμβόλου, το έμβολο ή το κάλυμμα της βελόνης.
  - **Μην** τραβάτε το έμβολο προς τα πίσω σε οποιαδήποτε στιγμή.
  - **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνης από την προγεμισμένη σύριγγα παρά μόνο εφόσον είστε έτοιμοι για την ένεση του φαρμάκου.
8. Βγάλτε το κάλυμμα της βελόνης από τη σύριγγα κρατώντας τον κύλινδρο και τραβώντας το κάλυμμα της βελόνης ευθεία προς τα έξω και αντίθετα από το σώμα σας, προσεκτικά, χωρίς να το περιστρέψετε. Απορρίψτε το κάλυμμα της βελόνης. **Μην** επανατοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνης. **Μην** πιέσετε το έμβολο, μην αγγίξετε τη βελόνη και μην ανακινήσετε τη σύριγγα.



9. Η σύριγγα είναι τώρα έτοιμη για χρήση. Μπορεί να παρατηρήσετε μια μικρή φυσαλίδα αέρα στη σύριγγα. Δεν είναι απαραίτητο να αφαιρέσετε τη φυσαλίδα πριν την ένεση. Ένεση του διαλύματος μαζί με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.
10. Αποφασίστε πού θα κάνετε την ένεση του Nivestim – βρείτε ένα σημείο στο μπροστινό μέρος της κοιλιακής σας χώρας ή στο μπροστινό μέρος του μηρού σας. Επιλέξτε διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε φορά. **Μην** επιλέξετε ένα σημείο που είναι ερεθισμένο, κόκκινο, με μώλωπες ή ουλές. Απολυμάνετε την περιοχή του δέρματος με ένα αντισηπτικό μαντηλάκι.
11. Τσιμπήστε μια μεγάλη επιφάνεια του δέρματος, προσέχοντας να μην ακουμπήσετε την περιοχή που έχετε καθαρίσει.
12. Με το άλλο χέρι, κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Με μια γρήγορη κίνηση σαν να «πετάτε βελάκι» εισάγετε την βελόνη σε γωνία περίπου 45° στο δέρμα, όπως φαίνεται στην εικόνα.



13. Τραβήξτε ελαφρά το έμβολο προς τα πίσω για να ελέγξετε εάν υπάρχει αίμα στη σύριγγα. Εάν δείτε αίμα μέσα στη σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνη και εισάγετέ τη σε άλλο σημείο. Ωθήστε το έμβολο αργά μέχρις ότου έχει αδειάσει όλο το περιεχόμενο της σύριγγας.
14. Αφού ενέσετε το διάλυμα, απομακρύνετε τη σύριγγα από το δέρμα.
15. Επιβεβαιώστε ότι το κάλυμμα της βελόνης καλύπτει τη βελόνη σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες για το ενεργό κάλυμμα βελόνης ή το παθητικό κάλυμμα βελόνης.
16. **Μην** προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνης. Τοποθετήστε τη σύριγγα σε κουτί απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (αδιάτρητο).

- Κρατήστε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- **Ποτέ** μην πετάτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στον κανονικό κάδο οικιακών απορριμμάτων.

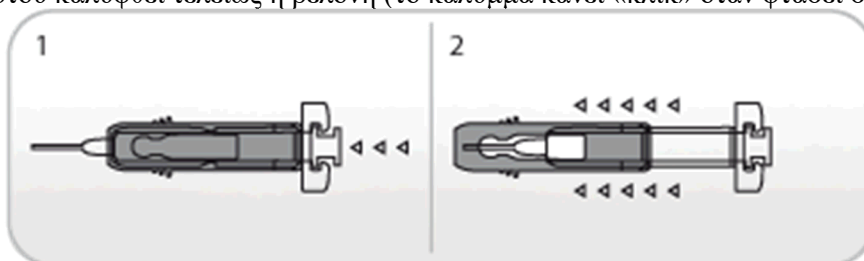
### Θυμηθείτε

Οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να μάθουν να κάνουν υποδόρια ένεση στον εαυτό τους. Ωστόσο, εάν αντιμετωπίσετε δυσκολίες, παρακαλείσθε να μην διστάσετε να αναζητήσετε βοήθεια και συμβουλές από το γιατρό ή τη νοσηλεύτριά σας.

### **Χρήση Ασφαλούς Ενεργού Προστατευτικού Καλύμματος Βελόνης για το Nivestim 12 MU/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση**

Η προγεμισμένη σύριγγα έχει προσαρτημένο ένα ασφαλές ενεργό προστατευτικό κάλυμμα βελόνης για να προστατεύει από τραύμα προκαλούμενο από τρύπημα της βελόνης. Κατά το χειρισμό της προγεμισμένης σύριγγας, κρατήστε τα χέρια σας πίσω από τη βελόνη.

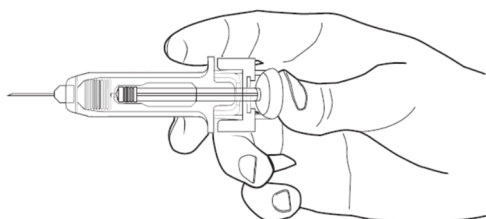
1. Κάνετε την ένεση σύμφωνα με την τεχνική που περιγράφεται παραπάνω.
2. Όταν ολοκληρώσετε την ένεση, μετατοπίστε το προστατευτικό κάλυμμα προς τα εμπρός μέχρις ότου καλυφθεί τελείως η βελόνη (το κάλυμμα κάνει «κλικ» όταν φτάσει στη θέση).



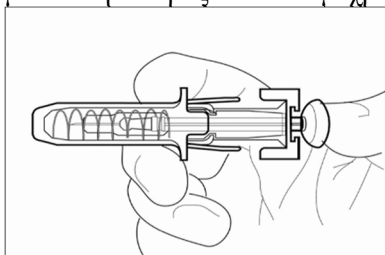
### **Χρήση Ασφαλούς Παθητικού Προστατευτικού Καλύμματος Βελόνης για το Nivestim 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση και το Nivestim 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση**

Η προγεμισμένη σύριγγα έχει προσαρτημένο ένα ασφαλές παθητικό προστατευτικό κάλυμμα βελόνης για να προστατεύει από τραύμα προκαλούμενο από τρύπημα της βελόνης. Κατά το χειρισμό της προγεμισμένης σύριγγας, κρατήστε τα χέρια σας πίσω από τη βελόνη.

1. Κάνετε την ένεση σύμφωνα με την τεχνική που περιγράφεται παραπάνω.
2. Πιέστε το έμβολο κρατώντας το σημείο στήριξης των δακτύλων, μέχρις ότου έχει χορηγηθεί όλη η δόση. Το παθητικό κάλυμμα βελόνης ΔΕΝ θα ενεργοποιηθεί εάν δεν έχει δοθεί ΟΛΗ η δόση.



3. Απομακρύνετε τη σύριγγα από το δέρμα, αφήστε το έμβολο και επιτρέψτε στη σύριγγα να μετακινηθεί προς τα πάνω μέχρις ότου καλυφθεί όλη η βελόνη και κλειδώσει στη θέση.



---

### **ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΕ ΓΙΑΤΡΟΥΣ Η ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ:**

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

Τυχαία έκθεση σε θερμοκρασία κατάψυξης για διάστημα έως 24 ώρες δεν επηρεάζει τη σταθερότητα του Nivestim. Οι κατεψυγμένες προ-γεμισμένες σύριγγες μπορούν να ξεπαγώσουν και να τοποθετηθούν σε ψυγείο για μελλοντική χρήση. Εάν η έκθεση υπερβαίνει τις 24 ώρες, ή εάν έχει καταψυχθεί πάνω από μια φορά, τότε το Nivestim ΔΕΝ θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Το Nivestim δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω. Η αραιωμένη φιλγραστίμη μπορεί να απορροφηθεί από γυάλινα και πλαστικά υλικά, εκτός εάν είναι αραιωμένη όπως περιγράφεται παρακάτω.

Εάν χρειαστεί, το Nivestim μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα γλυκόζης 5%. Η αραιώση μέχρι τελικής συγκέντρωσης λιγότερο των 0,2 MU (2 μg) ανά ml δε συνιστάται σε καμία περίπτωση. Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς την παρουσία σωματιδίων. Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις λιγότερο των 1,5 MU (15 μg) ανά ml, θα πρέπει να προστεθεί ανθρώπινη λευκωματίνη (HAS) μέχρι τελικής συγκέντρωσης 2 mg/ml.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο 20 ml, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης κάτω των 30 MU (300 μg) θα πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 ml διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης 200 mg/ml (20%). Όταν αραιώνεται με διάλυμα γλυκόζης 5%, το Nivestim είναι συμβατό με το γυαλί και με μία ποικιλία πλαστικών συμπεριλαμβανομένων του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC), της πολυολεφίνης (συμπολυμερές πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου) και του πολυπροπυλενίου.

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