**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GRANULOKINE 30 MU (0,3 mg/ml) ενέσιμο διάλυμα

filgrastim

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (300 μικρογραμμάρια (μg)) filgrastim σε 1ml (0,3mg/ml).

Η filgrastim [ανασυνδυασμένος μεθειονυλο ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων] παράγεται με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε *E.coli (*K12).

Έκδοχο με γνωστό αποτέλεσμα :

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,0010 έως 0,0022 mmol ή 0,023 έως 0,051 mg νατρίου και 50mg σορβιτόλης (Ε420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

# Ενέσιμο διάλυμα.

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το GRANULOKINE ενδείκνυται για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει αγωγή με καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήθεια (εξαιρούμενης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων) και για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοεκκαθαριστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών, σε ασθενείς που θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης βαριάς ουδετεροπενίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANULOKINE είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Το GRANULOKINE ενδείκνυται για την κινητοποίηση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Progenitor Cells PBPC).

Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες με σοβαρή συγγενή, κυκλική ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) ≤ 0,5 x 109/l και με ιστορικό σοβαρών ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση του GRANULOKINE για την αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων και για τη μείωση της συχνότητας και της διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με λοιμώξεις.

Το GRANULOKINE ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιμένουσας ουδετεροπενίας (ANC μικρότερο ή ίσο με 1,0 x 109/l) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βακτηριακών λοιμώξεων όταν δεν είναι αποδοτικές άλλες θεραπείες για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

# Καθιερωμένη Κυτταροτοξική Χημειοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του GRANULOKINE είναι 0,5 ΜU (5 μg)/kg/ημέρα. Η πρώτη δόση του GRANULOKINE θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την έναρξη της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Το GRANULOKINE μπορεί να χορηγηθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση, αραιωμένο με διάλυμα γλυκόζης 5%, χορηγούμενο σε διάστημα 30 λεπτών (βλ. παράγραφο6.6). Στις περισσότερες περιπτώσεις προτιμάται η υποδόρια οδός. Σύμφωνα με μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση, η ενδοφλέβια χορήγηση της δόσης μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της δράσης. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής για τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων. Η επιλογή της οδού χορήγησης θα πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε υποδόρια δόση 230 μg/m2/ημέρα (4,0-8,4 μg/kg/ημέρα).

Η ημερήσια χορήγηση δόσεων του GRANULOKINE θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετερόφιλων και ο αριθμός τους να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Μετά από καθιερωμένη χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους,λεμφώματα και λεμφοειδή λευχαιμία αναμένεται ότι η διάρκεια της θεραπείας που ικανοποιεί τα παραπάνω κριτήρια θα είναι μέχρι και 14 ημέρες. Μετά από θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (μέχρι και 38 ημέρες) ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το σχήμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, συνήθως παρατηρείται μια παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων 1 έως 2 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με GRANULOKINE. Όμως, για μια συνεχή θεραπευτική ανταπόκριση, η θεραπεία με GRANULOKINE δεν πρέπει να διακόπτεται πριν να ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ και ο αριθμός των ουδετερόφιλων να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Δεν συνιστάται η πρόωρη διακοπή της θεραπείας με GRANULOKINE πριν από το χρόνο του αναμενόμενου ναδίρ των ουδετερόφιλων.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με μυελοεκκαθαριστική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η συνιστώμενη αρχική δόση του GRANULOKINE είναι 1,0 ΜU (10 μg)/kg/ημέρα χορηγούμενο είτε ως μια 30λεπτη, είτε ως 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση ή 1,0 ΜU (10 μg)/kg/ ημέρα χορηγούμενο με συνεχή 24ωρη υποδόρια έγχυση. Το GRANULOKINE θα πρέπει να αραιώνεται με 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6 ).

Η πρώτη δόση του GRANULOKINE πρέπει να χορηγείται 24 ώρες τουλάχιστον μετά την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση μυελού των οστών.

Όταν το ναδίρ των ουδετερόφιλων έχει ξεπεραστεί, η ημερήσια δόση του GRANULOKINE θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση των ουδετερόφιλων ως εξής:

|  |  |
| --- | --- |
| Αριθμός ουδετερόφιλων | Προσαρμογή της δόσης GRANULOKINE |
| >1,0 x 109/l για 3 συνεχείς ημέρες Μείωση σε 0,5 ΜU/kg την ημέρα | Μείωση σε 0,5 MU/kg/ ημέρα |
| Μετά, εάν ο ANC παραμένει >1,0 x 109/l για 3 επιπλέον συνεχείς ημέρες Διακοπή xορήγησης GRANULOKINE | Διακοπή χορήγησης GRANULOKINE |
| Εάν ο ANC μειωθεί σε <1,0 x 109/l κατά τη θεραπευτική περίοδο, η δόση του GRANULOKINE θα πρέπει να αυξηθεί ξανά σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες | |

ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Για την κινητοποίηση Προγονικών Κυττάρων του Περιφερικού Αίματος (PBPC) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική ή μυελοεκκαθαριστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση αυτόλογων προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος

Η συνιστώμενη δόση του GRANULOKINE για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) όταν χορηγείται μόνο του είναι 1,0 MU (10 μg)/kg/ημέρα, ως μια 24ωρη συνεχής υποδόρια έγχυση ή ως εφάπαξ ημερήσια υποδόρια ένεση, για 5 έως 7 συνεχείς ημέρες. Για τις εγχύσεις το GRANULOKINE θα πρέπει να διαλύεται σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6). Χρονικός προσδιορισμός της λευκαφαίρεσης: μία ή δύολευκαφαιρέσεις τις ημέρες 5 και 6 είναι συνήθως επαρκείς. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι απαραίτητες επιπρόσθετες λευκαφαιρέσεις. Η δοσολογία του GRANULOKINE θα πρέπει να διατηρείται μέχρι την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η συνιστώμενη δόση του GRANULOKINE για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα, χορηγούμενο καθημερινά με υποδόρια ένεση από την πρώτη ημέρα μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μέχρι να ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετερόφιλων και ο αριθμός των ουδετερόφιλων έχει επανέλθει στα φυσιολογικά όρια. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να πραγματοποιείται στην περίοδο κατά την οποία ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) αυξάνεται από <0,5 x 109/l σε > 5,0 x 109/l. Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συνήθως επαρκής. Σε άλλες περιπτώσεις, συνιστώνται επιπλέον λευκαφαιρέσεις.

Για την Κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) σε υγιείς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση Προγονικών Κυττάρων Περιφερικού Αίματος (PBPC)

Για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC) σε υγιείς δότες, το GRANULOKINE πρέπει να χορηγείται σε δόση 10 μg/kg/ημέρα υποδορίως για 4 έως 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση πρέπει να ξεκινάει την 5η ημέρα και να συνεχίζεται μέχρι την 6η ημέρα αν χρειάζεται, έτσι ώστε να συλλέγονται 4 x 106 κύτταρα CD34+/kg βάρους σώματος του λήπτη.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

*Συγγενής ουδετεροπενία:* η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,2 MU (12 μg)/kg/ημέρα χορηγούμενη υποδόρια ως εφάπαξ δόση ή σε διηρημένες δόσεις. *Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία:* η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ ημέρα χορηγούμενη υποδόρια ως εφάπαξ δόση ή σε διηρημένες δόσεις.

*Ρύθμιση της δόσης:* το GRANULOKINE θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως με υποδόρια ένεση μέχρις ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων να φθάσει και να μπορεί να διατηρηθεί πάνω από 1,5 x 109/l. Όταν έχει επιτευχθεί η ανταπόκριση, θα πρέπει να καθορισθεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ώστε να διατηρηθεί αυτό το επίπεδο. Απαιτείται μακρόχρονη ημερήσια χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετερόφιλων. Μετά από μία έως δύο 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 όρος του αριθμού των ουδετερόφιλων μεταξύ 1,5 x 109/l και 10 x 109/l. Ένα ταχύτερο σχήμα αύξησης της δόσης μπορεί να εξεταστεί προκειμένου για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες ποσοστό 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση σε δόσεις ≤24 μg/kg/ημέρα. Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης GRANULOKINE σε δόσεις υψηλότερες των 24 μg/kg/ημέρα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

Άλλες Προφυλάξεις

Η θεραπεία με GRANULOKINE θα πρέπει να γίνεται μόνο σε συνεργασία με ένα ογκολογικό κέντρο που έχει πείρα στην αγωγή με G-CSF και στην αιματολογία και που έχει τα απαραίτητα διαγνωστικά μέσα. Οι διαδικασίες κινητοποίησης και λευκαφαίρεσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνεργασία με ένα ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο που έχει ικανοποιητική εμπειρία σε αυτόν τον τομέα και όπου η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μπορεί να γίνει σωστά.

Οι κλινικές μελέτες με GRANULOKINE περιελάμβαναν ένα μικρό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών, δεν έχουν όμως πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σ' αυτήν την ομάδα και συνεπώς δεν μπορούν να δοθούν ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

Μελέτες με GRANULOKINE σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι παρουσιάζει παρόμοια φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική (εικόνα) με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε φυσιολογικά άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτές τις περιπτώσεις.

## Παιδιατρική χρήση στη σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και σε ογκολογικά περιστατικά

Το 65% των ασθενών που μελετήθηκαν στο πρόγραμμα μελετών για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής ήταν εμφανής γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα που περιελάμβανε ως επί το πλείστον ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την ασφάλεια για τους παιδιατρικούς ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

Στοιχεία από κλινικές μελέτες που έγιναν σε παιδιατρικούς ασθενείς, υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANULOKINE είναι παρόμοιες στους ενήλικες και στα παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι δοσολογικές συστάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι οι ίδιες με αυτές των ενηλίκων που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

*Για την Αναστροφή της Ουδετεροπενίας*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του GRANULOKINE είναι 0,1 MU (1 μg)/kg/ημέρα χορηγούμενη ημερησίως με υποδόρια ένεση με τιτλοποίηση μέχρι μέγιστης δόσης 0,4 MU (4 μg)/kg/ημέρα μέχρι την επίτευξη και τη διατήρηση φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων (ANC >2,0 x 109/l). Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό ασθενών >90% ανταποκρίθηκε σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μια περίοδο 2 ημερών (διάμεση τιμή).

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

### Για τη Διατήρηση του Φυσιολογικού Αριθμού Ουδετερόφιλων

Αφού έχει επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού των ουδετερόφιλων πρέπει να προσδιορίζεται. Συνιστάται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας σε 30 MU (300 μg)/ημέρα με υποδόρια ένεση μέρα παρά μέρα. Μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω προσαρμογή δοσολογίας όπως προσδιορίζεται από το ANC των ασθενών για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων σε >2,0 x 109/l. Σε κλινικές μελέτες, απαιτήθηκε χορήγηση δόσης 30 MU (300 μg)/ημέρα καθ΄όλη τη διάρκεια της εβδομάδας (από την ημέρα 1 ως και την 7) για τη διατήρηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) σε >2,0 x 109/l, με διάμεση τιμή συχνότητας χορήγησης δόσης 3 ημέρες την εβδομάδα. Μπορεί να απαιτηθεί μακροχρόνια χορήγηση για τη διατήρηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) σε >2,0 x 109/l.

**4.3 Αντενδείξεις**

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

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

Το GRANULOKINE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση των δόσεων της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέραν των καθιερωμένων δοσολογικών σχημάτων.

Το GRANULOKINE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία οι οποίοι αναπτύσσουν λευχαιμία ή έχουν ενδείξεις λευχαιμικής εξέλιξης.

### Κακοήθης κυτταρική ανάπτυξη

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων *in vitro*, ενώ παρόμοιες επιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν *in vitro* σε μερικά μη μυελοειδή κύτταρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης GRANULOKINE σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή χρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το GRANULOKINE δεν ενδείκνυται για χρήση σε τέτοιες καταστάσεις. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την διαφορική διάγνωση της έναρξης της βλαστικής φάσεως της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με δευτερογενή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), το GRANULOKINE πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης του GRANULOKINE σε ασθενείς με *de novo*οξείαμυελογενή λευχαιμία (AML) μικρότερους των 55 ετών με καλή κυτταρογενετική (t(8; 21), t(15;17) και inv(16)) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

*Άλλες Ειδικές Προφυλάξεις*

Παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη οστεοπορωτική νόσο που βρίσκονται υπό συνεχή θεραπεία με GRANULOKINE για περισσότερο από 6 μήνες.

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, 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 πρώτη εμφάνιση πνευμονικών σημείων όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια σε συσχετισμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων και η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Το GRANULOKINE πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή.

Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ειδικές προφυλάξεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς

*Λευκοκυττάρωση*

Έχει παρατηρηθεί αριθμός λευκοκυττάρων 100 x 109/l ή και υψηλότερος, σε λιγότερο του 5% των ασθενών που ελάμβαναν GRANULOKINE σε δόσεις υψηλότερες των 0,3 ΜU/kg/ημέρα (3 μg/kg/ημέρα). Δεν έχει αναφερθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια άμεσα αποδιδόμενη σε αυτόν το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη σοβαρή λευκοκυττάρωση, θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GRANULOKINE. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων υπερβεί τα 50 x 109/l μετά από το αναμενόμενο ναδίρ, το GRANULOKINE θα πρέπει αμέσως να διακόπτεται. Όμως, κατά τη διάρκεια της χορήγησης του GRANULOKINE για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC), το GRANULOKINE θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία του, αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων αυξηθεί σε >70x10 9 /l.

*Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας*

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγούνται στους ασθενείς υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, διότι δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των παραμέτρων του όγκου ενώ ενισχυμένες δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων καρδιολογικών, πνευμονικών, νευρολογικών και δερματολογικών αντιδράσεων (παρακαλούμε να συμβουλευτείτε τις συνταγογραφικές πληροφορίες των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων).

Η μονοθεραπεία με GRANULOKINE δεν αποκλείει την πρόκληση θρομβοπενίας και αναιμίας εξαιτίας της μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας. Λόγω του ενδεχόμενου χορήγησης υψηλότερων δόσεων χημειοθεραπείας (π.χ. οι πλήρεις δόσεις του εφαρμοζόμενου δοσολογικού σχήματος), ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε υψηλότερο κίνδυνο θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση 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 χρησιμοποίηση των κινητοποιημένων λόγω του GRANULOKINE προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το βάθος και τη διάρκεια της θρομβοπενίας μετά από μυελοκατασταλτική ή μυελοεκκαθαριστική χημειοθεραπεία.

*Άλλες Ειδικές Προφυλάξεις*

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του GRANULOKINE σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα προγονικά κύτταρα μυελικής σειράς. Το GRANULOKINE ενεργεί κυρίως επί των προδρόμων των ουδετερόφιλων ασκώντας την ενέργειά του στο να αυξήσει τον αριθμό των ουδετερόφιλων. Επομένως, σε ασθενείς που έχουν μειωμένο αριθμό προδρόμων ουδετερόφιλων, η ανταπόκριση μπορεί να είναι ελαττωμένη (όπως είναι η περίπτωση αυτών που έχουν κάνει παρατεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή αυτών με διήθηση του μυελού των οστών από τον όγκο).

Οι αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της φλεβο-αποφρακτικής νόσου και διαταραχές του όγκου υγρών έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση.

Έχουν υπάρξει αναφορές Αντίδρασης Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή (GvHD) και θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού του οστού σε απόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικά παθολογικά σπινθηρογραφήματα οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC)

*Κινητοποίηση*

Δεν υπάρχουν προοπτικά τυχαιοποιημένες συγκρίσεις μεταξύ των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (μονοθεραπεία GRANULOKINE, ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία) μέσα στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός διαφοροποίησης μεταξύ των μεμονωμένων ασθενών και μεταξύ των εργαστηριακών προσδιορισμών των CD34+ κυττάρων δηλώνει ότι είναι δύσκολη η άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Είναι επομένως δύσκολο να συστηθεί μια βέλτιστη μέθοδος. Η επιλογή της μεθόδου κινητοποίησης θα πρέπει να γίνεται με βάση τους γενικούς στόχους της θεραπείας για κάθε ασθενή.

*Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες*

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πολύ εκτεταμένη προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία είναι δυνατόν να μην παρουσιάσουν επαρκή κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος ώστε να επιτευχθεί η ελάχιστη συνιστώμενη απόδοση (≥ 2,0 x 106 CD34+ κύτταρα/kg) ή επιτάχυνση της ανάνηψης των αιμοπεταλίων, στον ίδιο βαθμό.

Μερικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες προκαλούν παρόμοια τοξικότητα στα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα 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 απόπειρες για προγονική κινητοποίηση, μπορεί να μειώσουν την απόδοση των προγονικών κυττάρων. Όμως, η χορήγηση της μελφαλάνης, καρβοπλατίνης ή BCNU μαζί με GRANULOKINE, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Όταν προβλέπεται μεταμόσχευση PBRC, συνιστάται να προγραμματίζεται η διαδικασία κινητοποίησης των προγονικών κυττάρων στα αρχικά στάδια του κύκλου αγωγής του ασθενούς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στον 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 εξετασθούν εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, οι οποίες δεν απαιτούν προγονική υποστήριξη.

### Αξιολόγηση της απόδοσης των προγονικών κυττάρων

Κατά την αξιολόγηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που συλλέγονται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με GRANULOKINE, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού. Τα αποτελέσματα της κυτταρομετρικής ανάλυσης του αριθμού των CD34+ κυττάρων εν ροή, ποικίλλουν ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη ακριβή μεθοδολογία και οι υποδείξεις αριθμών σύμφωνα με μελέτες άλλων εργαστηρίων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των CD34+ κυττάρων που έχουν επανεγχυθεί και του ρυθμού ανάνηψης των αιμοπεταλίων μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων, δηλώνει μια περίπλοκη αλλά συνεχή σχέση.

Η σύσταση για ελάχιστη απόδοση >2,0x106 CD34+ κύτταρα/kg βασίζεται σε δημοσιευμένη εμπειρία που έχει ως αποτέλεσμα την επαρκή αιματολογική ανασύσταση. Μεγαλύτερες αποδόσεις φαίνεται ότι σχετίζονται με ταχύτερη ανάνηψη, ενώ μικρότερες με βραδύτερη ανάνηψη.

Ειδικές προφυλάξεις σε υγιείς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBRC

Η κινητοποίηση των ΡΒΡC)δεν παρέχει άμεσο κλινικό όφελος σε υγιείς δότες και πρέπει να εξετάζεται μόνο για τους σκοπούς της αλλογενούς μεταμόσχευσης προγονικών κυττάρων.

Η κινητοποίηση των PBPC) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε δότες των οποίων η κλινική κατάσταση και οι εργαστηριακές τιμές είναι φυσιολογικές για λήψη προγονικών κυττάρων, με ιδιαίτερη προσοχή στις αιματολογικές παραμέτρους και σε λοιμώδεις νόσους.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του GRANULOKINE δεν έχει αξιολογηθεί σε υγιείς δότες < 16 ετών ή > 60 ετών.

Παρατηρήθηκε παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 x 109/l) κατόπιν χορήγησης filgrastim, καθώς και λευκαφαίρεση σε ποσοστό 35% των ατόμων που μελετήθηκαν. Μεταξύ αυτών, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά αριθμού αιμοπεταλίων <50 x 109/l και αποδόθηκαν στη διαδικασία λευκαφαίρεσης.

Αν απαιτείται παραπάνω από μια λευκαφαίρεση, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε δότες με αριθμό αιμοπεταλίων <100 x 109/l πριν τη λευκαφαίρεση. Γενικά, δεν πρέπει να διενεργείται λευκαφαίρεση αν τα αιμοπετάλια είναι <75 x 109/l.

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

Η χορήγηση του GRANULOKINE θα πρέπει να διακόπτεται ή η δοσολογία θα πρέπει να μειώνεται αν ο αριθμός λευκοκυττάρων αυξηθεί σε >70 x 109/l.

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

Έχουν παρατηρηθεί παροδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε υγιείς δότες μετά από χρήση G-CSF. Η σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης των κακόηθων μυελογενών κλώνων. Συνιστάται το κέντρο λευκαφαίρεσης να διενεργεί συστηματική καταγραφή και παρακολούθηση των δοτών αρχέγονων κυττάρων για τουλάχιστον 10 χρόνια για την εξασφάλιση της παρακολούθησης της ασφάλειας σε μακροπρόθεσμη βάση.

Υπήρξαν συχνά αλλά γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και όχι συχνές περιπτώσεις ρήξης σπληνός σε υγιείς δότες (και ασθενείς) κατόπιν χορήγησης των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs). Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης σπληνός είχαν θανατηφόρο κατάληξη. Έτσι, το μέγεθος του σπληνός πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (πχ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο διάγνωσης ρήξης σπληνός σε δότες και / ή ασθενείς που αναφέρουν άλγος της άνω αριστερής κοιλιακής χώρας ή της άκρης του ώμου.

Δύσπνοια και άλλες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία, διηθήσεις πνευμόνων και υποξία) έχουν αναφερθεί όχι συχνά. Σε περίπτωση υποπτευόμενων ή επιβεβαιωμένων πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με GRANULOKINE και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

*Ειδικές προφυλάξεις σε δέκτες αλλογενών προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος που κινητοποιούνται με GRANULOKINE*

Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μοσχεύματος των αλλογενών προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος και του λήπτη, μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο οξείας και χρόνιας αντίδρασης μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με Σοβαρή Χρόνια Ουδετεροπενία (SCN)

*Αριθμός Αιμοσφαιρίων*

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται στενά, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με GRANULOKINE. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη διακοπή κατά διαλείμματα ή ελάττωση της δόσης του GRANULOKINE σε ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία, για παράδειγμα αιμοπετάλια σταθερά <100.000/mm3.

Παρουσιάζονται και άλλες αλλαγές στα αιμοσφαίρια μεταξύ των οποίων αναιμία και παροδικές αυξήσεις των μυελοειδών προγενητόρων, οι οποίες απαιτούν στενή παρακολούθηση του αριθμού των κυττάρων.

*Εξέλιξη σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο*

Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη διάγνωση SCN, ώστε να διαχωρίζονται από άλλες αιμοποιητικές διαταραχές, όπως είναι η απλαστική αναιμία, η μυελοδυσπλασία και η μυελογενής λευχαιμία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνονται γενική αίματος και τύπος λευκών καθώς και μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και εκτίμηση της μορφολογίας του μυελού των οστών και του καρυότυπου.

Έχουν αναφερθεί, σε χαμηλή συχνότητα (περίπου 3%), περιστατικά μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) ή λευχαιμίας σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που είχαν λάβει αγωγή με GRANULOKINE κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Αυτή η παρατήρηση έγινε μόνο σε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Τα ΜΔΣ και οι λευχαιμίες είναι φυσικές επιπλοκές της ασθένειας και δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να συσχετίζουν την εμφάνισή τους με τη θεραπεία με GRANULOKINE. Μία υπο-ομάδα που περιελάμβανε περίπου το 12% των ασθενών που είχαν φυσιολογικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη της αγωγής όσον αφορά στην κυτταρογενετική, βρέθηκαν στη συνέχεια να έχουν ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της μονοσωμίας 7, σε επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση ρουτίνας. Είναι προς το παρόν ασαφές εάν μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία θα προδιέθετε τους ασθενείς σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, σε ΜΔΣ, ή να εξελιχθούν σε λευχαιμικούς. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς σε τακτικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες), μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών.

*Άλλες ειδικές προφυλάξεις*

Θα πρέπει να αποκλείονται παροδικές ουδετεροπενίες οφειλόμενες σε λοιμώξεις από ιούς.

Η σπληνομεγαλία αποτελεί μια άμεση επίπτωση της αγωγής με GRANULOKINE. Στο 31% των ασθενών που έλαβαν μέρος σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκε ότι παρουσίασαν ψηλαφητή σπληνομεγαλία. Κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας με GRANULOKINE παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε όγκο που μπορούν να μετρηθούν ακτινογραφικά και οι οποίες αυξήσεις έτειναν να σταθεροποιούνται σε μια μέγιστη τιμή. Παρατηρήθηκε ότι μειώσεις των δόσεων έτειναν να επιβραδύνουν ή να σταματούν την εξέλιξη της διόγκωσης του σπληνός και σε 3% των ασθενών χρειάστηκε σπληνεκτομή. Οι διαστάσεις του σπληνός θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Οι κοιλιακές ψηλαφίσεις θα πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να ανιχνεύσουν μη φυσιολογικές αυξήσεις του όγκου του σπληνός.

Η αιματουρία ήταν συχνή και πρωτεϊνουρία παρουσιάστηκε με μικρό αριθμό ασθενών. Θα πρέπει να γίνονται τακτικές αναλύσεις ούρων ώστε να ελέγχονται αυτά τα ενδεχόμενα.

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

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

*Αριθμός αιμοσφαιρίων*

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

### Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμάκων

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

### Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε ευκαιριακές λοιμώξεις που διηθούν το μυελό των οστών όπως το *Mycobacterium avium Complex (MAC)* ή κακοήθειες όπως το λέμφωμα. Σε ασθενείς με γνωστές λοιμώξεις που διηθούν το μυελό των οστών ή κακοήθεια, εξετάστε τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής για τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, επιπροσθέτως της χορήγησης του GRANULOKINE για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Τα αποτελέσματα του GRANULOKINE στην ουδετεροπενία λόγω της διήθησης του μυελού των οστών από λοίμωξη ή λόγω κακοήθειας δεν έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί.

# Ειδικές προφυλάξεις σε δρεπανοκυτταρική νόσο

Κρίσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση GRANULOKINE σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την εξέταση του ενδεχομένου χορήγησης GRANULOKINE σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, και μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των πιθανών κίνδυνων έναντι του οφέλους.

Όλοι οι ασθενείς

Το GRANULOKINE περιέχει σορβιτόλη (Ε420). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το GRANULOKINE περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά 0,3mg/ml. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), η εμπορική ονομασία του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται εμφανώς στο ιστορικό του ασθενή.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANULOKINE όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, δεν έχει ακόμη οριστικά τεκμηριωθεί. Λαμβάνοντας υπόψη την ευαισθησία των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυελοειδών κυττάρων στη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η χρήση του GRANULOKINE δε συνιστάται κατά την περίοδο 24 ώρες πριν μέχρι και 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Προκαταρκτική εμπειρία από ένα μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν συγχρόνως θεραπεία με GRANULOKINE και 5-φθοριοουρακίλη (5-Fluorouracil) δείχνει ότι η σοβαρότητα της ουδερετοπενίας ενδέχεται να επιδεινωθεί.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες δεν έχουν ακόμη ερευνηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι το λίθιο επιταχύνει την κυκλοφορία των ουδετερόφιλων, είναι πιθανό να ενισχύει τη δράση του GRANULOKINE. Παρόλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει επίσημα διερευνηθεί, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μια τέτοια αλληλεπίδραση είναι επιβλαβής.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Η ασφάλεια του GRANULOKINE σε εγκύους γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία στις οποίες τεκμηριώνεται η διαπλακουντιακή μεταφορά της filgrastim σε εγκύους γυναίκες. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες σε επίμυες και κουνέλια ότι το GRANULOKINE είναι τερατογόνο. Έχει παρατηρηθεί μια αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύου στα κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν όμως διαμαρτίες. Κατά την κύηση, ο πιθανός κίνδυνος στο έμβρυο από τη χρησιμοποίηση του GRANULOKINE θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του αναμενόμενου θεραπευτικού οφέλους.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το GRANULOKINE απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το GRANULOKINE δε συνιστάται για χορήγηση σε θηλάζουσες μητέρες.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στη ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν μυοσκελετικός πόνος που ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης στο 10% των ασθενών και έντονης έντασης στο 3% των ασθενών.

Έχουν υπάρξει αναφορές Αντίδρασης Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή (GvHD) (βλ. κάτωθι παράγραφο γ).

Σε κινητοποίησηPBRC σε υγιείς δότες η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο μυοσκελετικός πόνος. Λευκοκυττάρωση παρατηρήθηκε σε δότες και θρομβοπενία μετά από χορήγηση φιλγραστίμης και λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε επίσης σε δότες. Επίσης έχουν αναφερθεί σπληνομεγαλία και ρήξη σπληνός. Μερικά περιστατικά ρήξης σπληνός ήταν θανατηφόρα.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN) οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στo GRANULOKINE ήταν οστικός πόνος, μυοσκελετικός πόνος γενικά και σπληνομεγαλία. ΜΔΣ ή λευχαιμία εμφανίστηκαν σε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία που έλαβαν GRANULOKINE (βλ. παράγραφο 4.4).

Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, δεν αναφέρεται συχνά (≥ 1/1.000 έως < 1/100) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων⋅ βλέπε παράγραφο 4.4 και υπο-παράγραφο Γ της παραγράφου 4.8.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με HIV, οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται σταθερά σχετίζονται με τη χορήγηση του GRANULOKINE ήταν ο μυοσκελετικός πόνος, ο πόνος στα οστά και η μυαλγία.

β. Πίνακας περίληψης ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Τα στοιχεία παρουσιάζονται χωριστά για ασθενείς με καρκίνο, κινητοποίηση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος για υγιείς δότες, για ασθενείς με SCN και ασθενείς με HIV, αντανακλώντας τα διαφορετικά προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς του πληθυσμούς.

*Ασθενείς με καρκίνο*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | | | | |
|  | **Πολύ συχνές (≥ 1/10)** | **Συχνές**  **(≥ 1/100 έως < 1/10)** | **Όχι συχνές**  **(≥ 1/1000 έως**  **< 1/100** | **Σπάνιες**  **(≥ 1/10,000 έως**  **< 1/1000)** | **Πολύ σπάνιες (< 1/10,000)** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |  |  | Κρίση Δρεπανοκυτταρικής αναιμίαςα |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  | Υπερευαισθησία στο φάρμακο α | Αντίδραση Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή  β |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Μειωμένη όρεξη α |  | Ψευδοουρική αρθρίτιδαα |  |  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγίαα |  |  |  |  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  | Υπόταση | Φλεβο αποφρακτική νόσοδ Διαταραχές όγκου υγρών  Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδώνα |  |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | Φαρυγγολαρυγγικό άλγοςα Βήχαςα  Δύσπνοια | Αιμόπτυση ε | Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας α  Αναπνευστική ανεπάρκειαα  Πνευμονικό οίδημαα  Διάμεση πνευμονοπάθειαα  Διήθηση πνεύμοναα Πνευμονική  αιμορραγία |  |  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Διάρροιαα  Έμετοςα  Δυσκοιλιότητα α  Ναυτίαα |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Εξάνθημαα  Αλωπεκίαα |  | Σύνδρομο Sweets Δερματική αγγειίτιδαα |  |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Μυοσκελετικός πόνοςγ |  | Επιδείνωση της ρευματοειδής αρθρίτιδας |  |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Δυσουρία | Μη φυσιολογικά ούρα |  |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | Αδυναμίαα  Κόπωσηα  Φλεγμονή βλεννογόνουα | Θωρακικό άλγοςα | Πόνοςα |  |  |

αβλέπε παράγραφο γ

βΈχουν υπάρξει αναφορές GvHD μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παράγραφο γ)

γ Περιλαμβάνει πόνο στα οστά, πόνο στη πλάτη, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο στα άκρα, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, πόνος στον αυχένα

δ Περιστατικά έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή κινητοποίηση PBPC

ε Περιστατικά έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές

*Κινητοποίηση PBRC σε υγιείς δότες*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | | | | |
|  | **Πολύ συχνές (≥ 1/10)** | **Συχνές**  **(≥ 1/100 έως < 1/10)** | **Όχι συχνές**  **(≥ 1/1000 έως**  **< 1/100** | **Σπάνιες**  **(≥ 1/10,000 έως**  **< 1/1000)** | **Πολύ σπάνιες (< 1/10,000)** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Θρομβοπενία Λευκοκυττάρωση | Σπληνομεγαλία | Ρήξη σπληνός |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |  | Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη | Υπερουριαιμία  (ουρικό οξύ αίματος αυξημένο) |  |  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγία |  |  |  |  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  |  | Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδώνα |  |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** |  | Δύσπνοια | Πνευμονική  αιμορραγία Αιμόπτυση  Διήθηση πνεύμονα  Υποξία |  |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη | Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη |  |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Μυοσκελετικός πόνος\* |  | Επιδείνωση της ρευματοειδής αρθρίτιδας |  |  |

αΒλέπε παράγραφο γ

\*συμπεριλαμβάνει οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο των άκρων, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία

*Ασθενείς με SCN*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | | | | |
|  | **Πολύ συχνές (≥ 1/10)** | **Συχνές**  **(≥ 1/100 έως < 1/10)** | **Όχι συχνές**  **(≥ 1/1000 έως**  **< 1/100** | **Σπάνιες**  **(≥ 1/10,000 έως**  **< 1/1000)** | **Πολύ σπάνιες (< 1/10,000)** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Σπληνομεγαλία  Αναιμία | Θρομβοπενία | Ρήξη σπληνός |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Υπερουριχαιμία  Γλυκόζη αίματος μειωμένη  Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγία |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | Επίσταξη |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Διάρροια |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | Αλκαλική φωσφατάση του αίματος αυξημένη | Ηπατομεγαλία |  |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Εξάνθημα | Δερματική αγγειίτιδα Αλωπεκία |  |  |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Μυοσκελετικός πόνος\* Αρθραλγία | Οστεοπόρωσης |  |  |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Αιματουρία | Πρωτεϊνουρία |  |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |  | Αντίδραση στο σημείο της ένεσης |  |  |  |

\*συμπεριλαμβάνει οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο των άκρων, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία

*Ασθενείς με HIV*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | | | | |
|  | **Πολύ συχνές (≥ 1/10)** | **Συχνές**  **(≥ 1/100 έως < 1/10)** | **Όχι συχνές**  **(≥ 1/1000 έως**  **< 1/100** | **Σπάνιες**  **(≥ 1/10,000 έως**  **< 1/1000)** | **Πολύ σπάνιες (< 1/10,000)** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |  | Σπληνομεγαλία |  |  |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Μυοσκελετικός πόνος |  |  |  |  |

\*συμπεριλαμβάνει οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, πόνο των άκρων, μυοσκελετικό πόνο, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί στο μετεγκριτικό περιβάλλον με την χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήθη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές αγωγές χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με καρκίνο*

Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, το GRANULOKINE δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ίδια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν GRANULOKINE/ χημειοθεραπεία, και εικονικό φάρμακο/χημειοθεραπεία, περιελάμβαναν ναυτία και έμετο, αλωπεκία, διάρροια, κόπωση, ανορεξία (μειωμένη όρεξη), φλεγμονή βλεννογόνου, κεφαλαλγία, βήχα, εξάνθημα, θωρακικό άλγος, αδυναμία, φαρυγγολαρυγγικό άλγος (στοματοφαρρυγικό πόνος), δυσκοιλιότητα και άλγος.

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά περιπτώσεις δερματικής αγγειίτιδας σε ασθενείς υπό θεραπεία με GRANULOKINE. Ο μηχανισμός τις αγγειίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν GRANULOKINE είναι άγνωστος. Η συχνότητα εκτιμάται ως όχι συχνή από κλινικά δεδομένα.

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά περιπτώσεις του συνδρόμου Sweet (οξεία εμπύρετη δερμάτωση). Η συχνότητα εκτιμάται ως όχι συχνή από κλινικά δεδομένα.

Σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικού οιδήματος και διηθήσεων πνευμόνων σε μερικές περιπτώσεις η έκβαση ήταν αναπνευστική ανεπάρκεια ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο. (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλλεργικού τύπου αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης, οι οποίες προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες χορηγήσεις, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Συνολικά, οι αναφορές ήταν συχνότερες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υπονοώντας αιτιολογική συσχέτιση. Το GRANULOKINE θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά μεμονωμένες περιπτώσεις κρίσεων δρεπανοκυτταρικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα εκτιμάται ως όχι συχνή από κλινικά δεδομένα.

Ψευδο – ουρική αρθρίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με GRANULOKINE. Η συχνότητα εκτιμάται ως όχι συχνή από κλινικά δεδομένα.

*Στην κινητοποίηση PBRC σε υγιείς δότες*

Υπήρξαν συχνά αλλά γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και όχι συχνές περιπτώσεις ρήξης σπληνός σε υγιείς δότες και ασθενείς μετά τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία, διηθήσεις πνευμόνων, δύσπνοια και υποξία) έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Όχι συχνά έχει παρατηρηθεί επιδείνωση αρθριτικών συμπτωμάτων.

Λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) >50 x 109/l) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 41% των δοτών και παροδική θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <100 x 109/l) κατόπιν χορήγησης filgrastim και λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 35% των δοτών.

*Σε ασθενείς με SCN*

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν σπληνομεγαλία που μπορεί να είναι εξελίξιμη σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών και θρομβοπενία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανά σχετίζονταν με την αγωγή GRANULOKINE και που τυπικά παρατηρήθηκαν σε <2% των ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία ήταν αντιδράσεις στην θέση της ένεσης, κεφαλαλγία, ηπατομεγαλία, αρθραλγία, αλωπεκία, οστεοπόρωση και εξάνθημα.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χρήσης αναφέρθηκε δερματική αγγειίτιδα σε ποσοστό 2% των ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

*Σε ασθενείς με HIV*

Αναφέρθηκε σπληνομεγαλία σχετιζόμενη με τη θεραπεία με GRANULOKINE σε ποσοστό μικρότερο του 3% των ασθενών. Σε όλες τις περιπτώσεις αυτή ήταν ήπια έως μέτρια κατά την κλινική εξέταση και η κλινική πορεία ήταν καλοήθης. Κανένας ασθενής δεν είχε διάγνωση υπερσπληνισμού ούτε υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή. Καθώς η σπληνομεγαλία είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και είναι παρούσα σε ποικίλους βαθμούς στους περισσότερους ασθενείς με AIDS, η συσχέτιση αυτής με τη θεραπεία με GRANULOKINE είναι ασαφής.

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δείχνουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANULOKINE είναι όμοια και στα παιδιά και στους ενήλικες που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία προτείνοντας ότι δεν υπάρχει διαφορά ηλικιακής συσχέτισης στην φαρμακοκινητική του filgrastim. H μόνη συνεχώς αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο μυοσκελετικός πόνος η οποία δεν διαφέρει από την εμπειρία του ενηλίκου πληθυσμού.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να αξιολογηθεί η περαιτέρω χρήση του GRANULOKINE σε παιδιατρικούς ασθενείς.

ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους ενήλικες (> 18 ετών) που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η κλινική εμπειρία δεν έχει εντοπίσει διαφορές σε αποκρίσεις ανάμεσα σε ηλικιωμένους και σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να αξιολογηθεί η περαιτέρω χρήση του GRANULOKINE σε ηλικιωμένους ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις του GRANULOKINE.

Παιδιατρικοί ασθενείς με SCN

Περιπτώσεις με μειωμένη πυκνότητα των οστών και οστεοπόρωση έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με GRANULOKINE. Η συχνότητα εκτιμάται ως συχνή από τα κλινικά δεδομένα.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Οι επιδράσεις της υπέρβασης της δοσολογίας με GRANULOKINE δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η διακοπή της αγωγής με GRANULOKINE έχει συνήθως ως αποτέλεσμα μια μείωση κατά 50% των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μέσα σε 1 έως 2 ημέρες, με επιστροφή στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 έως 7 ημέρες.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
   1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κυτοκίνες, κωδικός ATC: L03ΑΑ02

Ο ανθρώπινος G-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την παραγωγή και την αποδέσμευση των λειτουργικά ωρίμων ουδετερόφιλων από το μυελό των οστών. Το GRANULOKINE που περιέχει r-metHuG-CSF (filgrastim) προκαλεί σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα μέσα σε 24 ώρες, συνοδευόμενη από σαφώς μικρότερες αυξήσεις σε μονοκύτταρα. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία η filgrastim μπορεί επίσης να προκαλέσει μικρή αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων και βασεοφίλων σε σχέση με την αρχική τιμή. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υπήρχε ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία πριν από την έναρξη της αγωγής. Η αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων είναι δοσοεξαρτώμενη στις συνιστώμενες δοσολογίες. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε ανταπόκριση προς τηfilgrastim εμφανίζουν φυσιολογική ή αυξημένη λειτουργία όπως προκύπτει από δοκιμές της χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής λειτουργίας τους. Μετά το πέρας της θεραπείας με filgrastim ο αριθμός των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μειώνεται κατά 50% μέσα σε 1 έως 2 ημέρες και σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 έως 7 ημέρες.

Η χρήση της filgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντική μείωση της συχνότητας, σοβαρότητας και διάρκειας της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η αγωγή με filgrastim μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της εμπύρετης ουδετεροπενίας, της χρήσης αντιβιοτικών και της νοσοκομειακής περίθαλψης μετά από χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοεκκαθαριστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και τεκμηριωμένων λοιμώξεων δεν μειώθηκε σε καμία ομάδα. Η διάρκεια του πυρετού δεν μειώθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μυελοεκκαθαριστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χρήση της filgrastim, είτε ως μονοθεραπεία είτεμετά από χημειοθεραπεία, κινητοποιεί αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Αυτά τα αυτόλογα προγονικά κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBPCs) είναι δυνατόν να συλλεχθούν και να εγχυθούν μετά από κυτταροτοξική θεραπεία υψηλών δόσεων, είτε αντικαθιστώντας είτε συμπληρώνοντας τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η έγχυση των PBPC επιταχύνει την αιμοποιητική ανάνηψη, μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές και την ανάγκη για μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Δέκτες αλλογενών προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος που κινητοποιούνται με GRANULOKINE,εμφάνισαν σημαντικά ταχύτερη αιματολογική ανάνηψη, που οδήγησε σε σημαντική μείωση του χρόνου για μη υποστηριζόμενη ανάνηψη αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Μία αναδρομική Ευρωπαϊκή μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκε η χρήση GCSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες υπέδειξε μία αύξηση στον κίνδυνο Αντίδρασης Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή (GvHD), τη σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα (TRM) και τη θνησιμότητα, στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε GCSF. Σε μία ξεχωριστή αναδρομική Διεθνή μελέτη σε ασθενείς με οξείες και χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στον κίνδυνο GvHD, TRM και θνησιμότητας. Μία μέτα- ανάλυση μελετών αλλογενών μεταμοσχεύσεων, η οποία περιέλαβε τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, 8 αναδρομικών μελετών και 1 μελέτη ασθενούς-μάρτυρος ελέγχου, δεν ανίχνευσε καμία επίδραση στον κίνδυνο για οξεία GvHD, χρόνια GvHD ή πρώιμη σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Σχετικός κίνδυνος (95% CI) για GvHD και TRM  Μετά από θεραπεία με GCSF μετά από Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών** | | | | | |
| **Πληθυσμός** | **Περίοδος της Μελέτης** | **N** | **Οξύ  Βαθμού II-IV GvHD** | **Χρόνιο GvHD** | **TRM** |
| Μέτα - ανάλυση (2003) | 1986-2001a | 1198 | 1.08  (0.87, 1.33) | 1.02  (0.82, 1.26) | 0.70  (0.38, 1.31) |
| Ευρωπαϊκή Αναδρομική Μελέτη (2004) | 1992-2002b | 1789 | 1.33  (1.08, 1.64) | 1.29  (1.02, 1.61) | 1.73  (1.30, 2.32) |
| Διεθνής Αναδρομική Μελέτη (2006) | 1995-2000b | 2110 | 1.11  (0.86, 1.42) | 1.10  (0.86, 1.39) | 1.26  (0.95, 1.67) |

aΗ ανάλυση περιλαμβάνει μελέτες που περιλαμβάνουν μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε GM-CSF.

bΗ ανάλυση περιλαμβάνει ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Χρήση της filgrastim για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος σε υγιείς δότες πριν τη μεταμόσχευση αλλογενών προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος.

Σε υγιείς δότες, δόση 10μg/kg/ημέρα χορηγούμενη υποδορίως για 4-5 συνεχείς ημέρες, επιτρέπει τη συλλογή > 4 x 106 CD34+ κυττάρων /kg βάρους σώματος λήπτη στην πλειοψηφία των δοτών, μετά από δύο λευκαφαιρέσεις.

Η χρήση της filgrastim σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (σοβαρή συγγενή, κυκλική και ιδιοπαθή ουδετεροπενία) προκαλεί συνεχή αύξηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα καθώς και μείωση των λοιμώξεων και των περιστατικών που σχετίζονται με αυτές.

Η χρήση της filgrastim σε ασθενείς με HIV λοίμωξη έχει σαν αποτέλεσμα τη διατήρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων σε φυσιολογικά επίπεδα για να επιτραπεί η προγραμματισμένη χορήγηση δόσεων αντιιικών και/ή άλλων μυελοκατασταλτικών φαρμάκων. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν filgrastim εμφανίζουν αύξηση της αναπαραγωγής του ιού HIV.

Όπως και άλλοι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο G-CSF έχει διεγερτικές ιδιότητες στα ανθρώπινα κύτταρα του ενδοθηλίου.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Έχει αποδειχθεί ότι η κάθαρση της filgrastim ακολουθεί φαρμακοκινητική πρώτης τάξης τόσο μετά από υποδόρια όσο και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής στον ορό της filgrastim είναι περίπου 3,5 ώρες με ένα ρυθμό κάθαρσης περίπου 0,6 ml/min/kg. Η συνεχής έγχυση GRANULOKINE για χρονικό διάστημα μέχρι 28 ημερών σε ασθενείς που βρίσκονται σε ανάρρωση μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν έδειξε κανένα σημείο συσσώρευσης του φαρμάκου και είχε συγκρίσιμο χρόνο ημιζωής αποβολής. Υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ δόσης και συγκέντρωσης στον ορό της filgrastim χορηγούμενης είτε ενδοφλέβια, είτε υποδόρια. Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρήθηκαν πάνω από 10 ng/ml για 8-16 ώρες. Ο όγκος κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 ml/kg.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν επιπλέον προκλινικά στοιχεία που να ενδιαφέρουν τον συνταγογράφο από τις πληροφορίες που ήδη αναγράφονται στις άλλες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

# Οξικό Νάτριο\*

Σορβιτόλη(Ε420)

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

\* Το οξικό νάτριο σχηματίζεται τιτλοποιώντας παγόμορφο οξικό οξύ με υδροξείδιο του νατρίου.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το GRANULOKINE δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

Η αραιωμένη filgrastim μπορεί να προσροφηθεί σε γυάλινα και πλαστικά υλικά.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8oC. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διάρκεια και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει φυσιολογικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 έως 8oC, εκτός αν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2oC έως 8oC.

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

Τυχαία έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης δεν επηρεάζει τη σταθερότητα του GRANULOKINE.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία ενός ή πέντε φιαλιδίων του 1ml ενέσιμου διαλύματος GRANULOKINE.

Τα φιαλίδια είναι κατασκευασμένα από γυαλί τύπου Ι με ελαστικά πώματα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας,

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Εφόσον απαιτείται, το GRANULOKINE μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η αραίωση μέχρι τελικής συγκέντρωσης μικρότερης των 0,2 MU (2μg)/ml δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χρήση. Μόνο τα διαυγή, χωρίς σωματίδια διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Για ασθενείς που λαμβάνουν filgrastim αραιωμένη σε συγκέντρωση κάτω των 1,5 MU (15μg)/ml, θα πρέπει να προστεθεί ανθρώπινη ορολευκωματίνη (HSA) μέχρι τελικής συγκέντρωσης 2 mg/ml.

Παράδειγμα: σε ένα τελικό όγκο για ένεση 20 ml, ολικές δόσεις filgrastim κάτω των 30 ΜU (300 μg) θα πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 ml 20% διαλύματος ανθρώπινης ορολευκωματίνης Ph.Eur.

Το GRANULOKINE δεν περιέχει κανένα συντηρητικό. Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, τo GRANULOKINE σύριγγες είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

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

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen Europe b.v.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦOΡΙΑΣ**

63163

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

Ημερομηνία της πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 23/09/2004

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας: 25/11/2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**