

BINOCRIT

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Binocrit 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα¹
Binocrit 3.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα²
Binocrit 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα³
Binocrit 8.000 IU/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα⁴
Binocrit 10.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα⁵
Binocrit 40.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα⁶

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

¹1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 1.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 8,4 μικρογραμμάρια epoetin alfa*. ²1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,3 ml περιέχει 3.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 25,2 μικρογραμμάρια epoetin alfa*.

³1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 5.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 42,0 μικρογραμμάρια epoetin alfa*. ⁴1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 8.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 67,2 μικρογραμμάρια epoetin alfa*.

⁵1 προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml περιέχει 10.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 84,0 μικρογραμμάρια epoetin alfa*. ⁶1 προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml περιέχει 40.000 διεθνείς μονάδες (IU) το οποίο αντιστοιχεί σε 336,0 μικρογραμμάρια epoetin alfa*.

* Παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά Ωθηκών Κινεζικών Κρικητών (Chinese Hamster Ovary cell line) (CHO)
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ενέσιμο)
Διαυγές άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CRF) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς:

- Θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση και σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναιοδιύλιση (Βλ. παράγραφο 4.4).
- Θεραπεία της σοβαρού βαθμού αναιμίας νεφρικής αιτιολογίας η οποία συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση (Βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία της αναιμίας και μείωση της ανάγκης για μετάγγιση σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση συμπαγών όγκων, κακοήθους λεμφώματος ή πολλαπλού μυελώματος, και με κίνδυνο μετάγγισης όπως κρίνεται βάσει της γενικής κατάστασης

του ασθενούς (π.χ. καρδιαγγειακή κατάσταση, προϋπάρχουσα αναιμία κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας).

Το Binocrit μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αύξηση της απόδοσης αυτόλογου αίματος από ασθενείς σε πρόγραμμα αυτομετάγγισης. Η χρήση του σε αυτήν την ένδειξη πρέπει να σταθμίζεται έναντι του αναφερόμενου κινδύνου θρομβοεμβολικών συμβάντων. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (αιμοσφαιρίνη (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), χωρίς έλλειψη σιδήρου), σε περίπτωση που οι διαδικασίες εξοικονόμησης αίματος είναι μη διαθέσιμες ή ανεπαρκείς, όταν το προγραμματισμένο μείζον χειρουργείο απαιτεί μεγάλο όγκο αίματος (4 ή περισσότερες μονάδες αίματος για τις γυναίκες και 5 ή περισσότερες μονάδες για τους άνδρες).

Το Binocrit μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από μείζονα προγραμματισμένα ορθοπεδικά χειρουργεία, τα οποία θεωρητικά έχουν υψηλό αναμενόμενο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη μετάγγιση, ώστε να μειώσει την έκθεση σε αλλογενικές μεταγγίσεις αίματος σε ενήλικες ασθενείς που δεν παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου. Η χρήση του θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (π.χ. Hb 10-13 g/dl ή 6,2-8,1 mmol/l) οι οποίοι δεν συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης και οι οποίοι αναμένεται να υποστούν μια μέτρια απώλεια αίματος 900 έως 1800 ml.

Στην προχειρουργική φάση, πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιούνται καλές πρακτικές διαχείρισης του αίματος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Binocrit πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρών έμπειρων στη διαχείριση ασθενών με τις ανωτέρω ενδείξεις.

Δοσολογία

Θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπτώματα και επακόλουθα της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τις συνυπάρχουσες καταστάσεις νοσηρότητας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης του κάθε ασθενούς από τον ιατρό.

Το Binocrit πρέπει να χορηγείται προκειμένου να αυξηθεί η αιμοσφαιρίνη όχι περισσότερο από 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Μια αύξηση της αιμοσφαιρίνης άνω των 2 g/dl (1,25 mmol/l) σε μια περίοδο τεσσάρων εβδομάδων πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες αναπροσαρμογές της δόσης όπως προβλέπεται. Λόγω των διακυμάνσεων μεταξύ ασθενών, ενδέχεται να παρατηρηθούν περιστασιακά μεμονωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης για ένα ασθενή υψηλότερες ή χαμηλότερες από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Οι διακυμάνσεις της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσω διαχείρισης της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το στοχευόμενο εύρος αιμοσφαιρίνης από 10 g/dl (6,2 mmol/l) έως 12 g/dl (7,5 mmol/l). Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το συνιστώμενο στοχευόμενο εύρος αιμοσφαιρίνης είναι μεταξύ 9,5 και 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Ένα σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης υψηλότερο από 12 g/dl (7,5 mmol/l) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η αιμοσφαιρίνη αυξάνεται κατά περισσότερο από 2 g/dl (1,25 mmol/l) το μήνα, ή εάν η σταθερή αιμοσφαιρίνη υπερβαίνει τα 12 g/dl (7,5 mmol/l) μειώστε τη δόση της epoetin alfa κατά 25%. Εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβαίνει τα 13 g/dl (8,1 mmol/l), διακόψτε τη θεραπεία μέχρι να πέσει κάτω από 12 g/dl (7,5 mmol/l) και τότε αρχίστε ξανά τη θεραπεία με epoetin alfa σε μια δόση κατά 25% χαμηλότερη από την προηγούμενη δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά ώστε να διασφαλίζεται ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση epoetin alfa για τον επαρκή έλεγχο της αναιμίας και των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό και να χορηγούνται συμπληρώματα σιδήρου εάν είναι απαραίτητο. Επίσης, πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την epoetin alfa θα πρέπει να αποκλείονται άλλες πιθανές αιτίες της αναιμίας, όπως η έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος. Η έλλειψη κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με την epoetin alfa μπορεί να οφείλεται στα παρακάτω: έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος, ή βιταμίνης B₁₂, δηλητηρίαση από αργίλιο, διαλείπουσες λοιμώξεις, επεισόδια που σχετίζονται με φλεγμονή ή με τραύμα, λανθάνουσα απώλεια αίματος, αιμόλυση και ίνωση του μυελού των οστών οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση:
Η θεραπευτική αγωγή χωρίζεται σε δύο στάδια:

Φάση διόρθωσης:

50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Σε περίπτωση που χρειάζεται να αναπροσαρμοσθεί η δόση, αυτό θα πρέπει να γίνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων. Σε κάθε στάδιο, η αύξηση ή η ελάττωση της δόσης θα πρέπει να είναι ίση με 25 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα.

Φάση συντήρησης:

Αναπροσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στα επιθυμητά επίπεδα: Hb μεταξύ 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Η συνιστώμενη συνολική εβδομαδιαία δόση κυμαίνεται μεταξύ 75 και 300 IU/kg μέσω της ενδοφλέβιας οδού.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν πως οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους τα αρχικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι πολύ χαμηλά (< 6 g/dl ή < 3,75 mmol/l) μπορεί να χρειασθούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η αναιμία κατά την έναρξη της θεραπείας είναι μικρότερης βαρύτητας (Hb > 8 g/dl ή > 5 mmol/l).

Παιδιατρικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση:
Η θεραπευτική αγωγή χωρίζεται σε δύο στάδια:

Φάση διόρθωσης:

50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Σε περίπτωση που χρειάζεται να αναπροσαρμοσθεί η δόση, αυτό θα πρέπει να γίνεται σε στάδια των 25 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα σε μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μέχρις ότου επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος.

Φάση συντήρησης:

Αναπροσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στα επιθυμητά επίπεδα: Hb μεταξύ 9,5 και 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Σε γενικές γραμμές, τα παιδιά με σωματικό βάρος κάτω από 30 kg χρειάζονται υψηλότερες δόσεις συντήρησης συγκριτικά με τα παιδιά με σωματικό βάρος πάνω από 30 kg και τους ενήλικες.

Μέσα από κλινικές δοκιμές μετά από 6 μήνες θεραπείας διαπιστώθηκαν οι παρακάτω δόσεις συντήρησης:

Βάρος (kg)	Δόση (IU/kg χορηγούμενη 3x /εβδομάδα)	
	Μέση τιμή	Συνήθης δόση συντήρησης
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν πως για τους παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους τα αρχικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι πολύ χαμηλά (< 6,8 g/dl ή < 4,25 mmol/l) μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η αιμοσφαιρίνη κατά την έναρξη της θεραπείας είναι υψηλότερη (> 6,8 g/dl ή > 4,25 mmol/l).

Ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναιοδιύλιση:
Η θεραπευτική αγωγή χωρίζεται σε δύο στάδια:

Φάση διόρθωσης:

Εναρκτήρια δόση ίση με 50 IU/kg 2 φορές την εβδομάδα μέσω της ενδοφλέβιας οδού.

Φάση συντήρησης:

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στα επιθυμητά επίπεδα: Hb μεταξύ 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Δόση συντήρησης που κυμαίνεται μεταξύ 25 και 50 IU/kg χορηγούμενη 2 φορές την εβδομάδα σε 2 ίσες ενέσεις.

Ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση:
Η θεραπευτική αγωγή χωρίζεται σε δύο στάδια:

Φάση διόρθωσης:

Εναρκτήρια δόση ίση με 50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα μέσω της ενδοφλέβιας οδού, ακολουθούμενη από, εάν χρειάζεται, μία αύξηση της δοσολογίας με δοσολογικές αυξήσεις των 25 IU/kg (3 φορές την εβδομάδα) μέχρις ότου επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος (αυτό θα πρέπει να γίνεται σε στάδια τουλάχιστον 4 εβδομάδων).

Φάση συντήρησης:

Πρέπει να γίνεται η κατάλληλη αναπροσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στα επιθυμητά επίπεδα: Hb μεταξύ 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Η επέκταση των δοσολογικών μεσοδιαστημάτων μπορεί να απαιτεί αύξηση της δόσης. Η μέγιστη δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 150 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα.

Ασθενείς με αναιμία επαγόμενη από χημειοθεραπεία:

Το Epoetin alfa πρέπει να χορηγείται μέσω της υποδόριας οδού σε ασθενείς με αναιμία (π.χ. συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης \leq 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Τα συμπτώματα και επακόλουθα της αναιμίας μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη συνολική επιβάρυνση της νόσου. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης του κάθε ασθενούς από τον ιατρό.

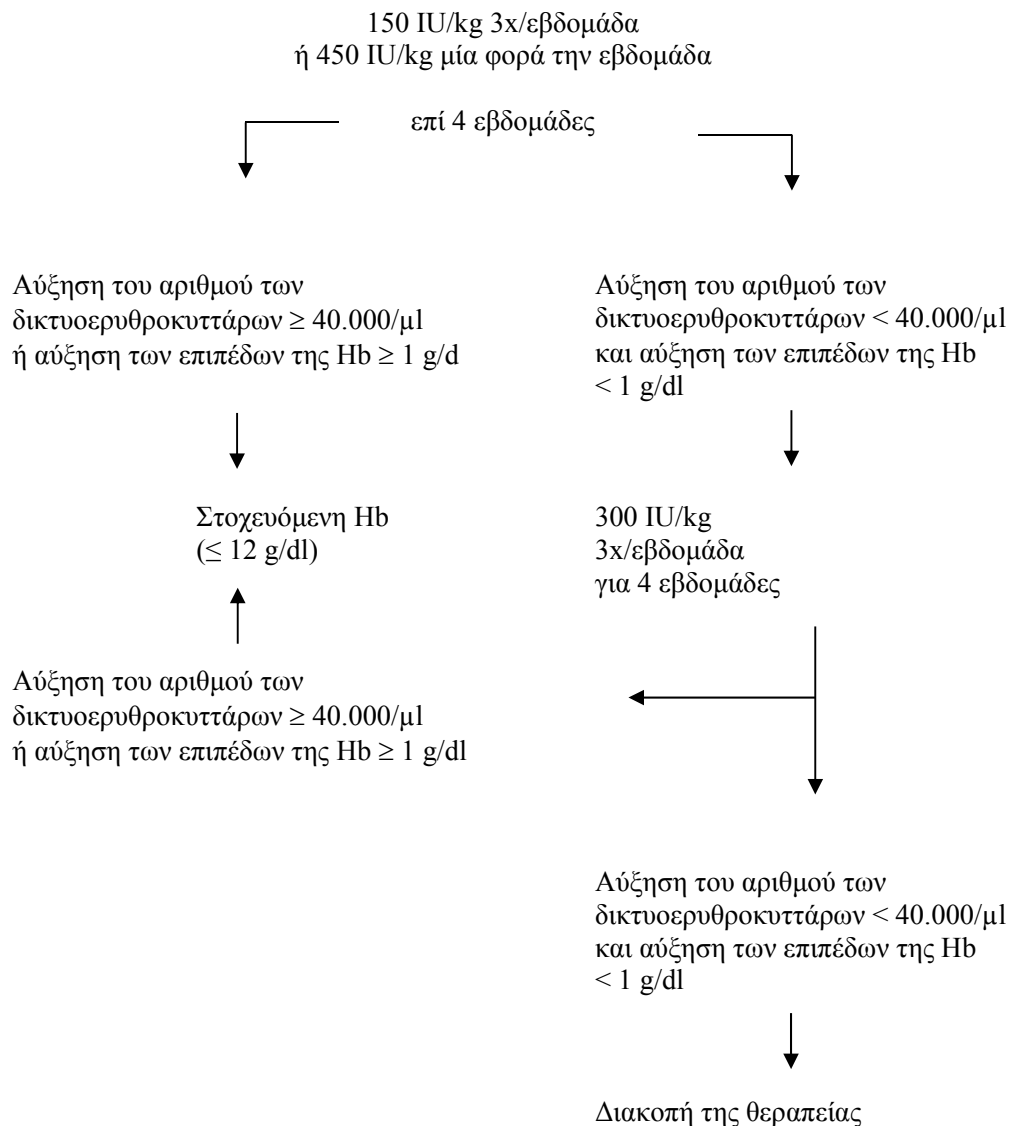
Λόγω των διακυμάνσεων μεταξύ ασθενών, ενδέχεται να παρατηρηθούν περιστασιακά μεμονωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης για ένα ασθενή υψηλότερες ή χαμηλότερες από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Οι διακυμάνσεις της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσω διαχείρισης της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το στοχευόμενο εύρος αιμοσφαιρίνης από 10 g/dl (6,2 mmol/l) έως 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ένα σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης υψηλότερο από 12 g/dl (7,5 mmol/l) πρέπει να αποφεύγεται. Κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη προσαρμογή της δόσης όταν οι τιμές αιμοσφαιρίνης είναι άνω των 12 g/dl (7,5 mmol/l) περιγράφονται παρακάτω.

Η θεραπεία με την epoetin alfa θα πρέπει να συνεχίζεται έως ένα μήνα μετά από το πέρας της χημειοθεραπείας.

Η εναρκτήρια δόση είναι 150 IU/kg χορηγούμενη υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα. Εναλλακτικά, η epoetin alfa μπορεί να χορηγηθεί σε μία αρχική δόση ίση με 450 IU/kg χορηγούμενη υποδόρια μία φορά την εβδομάδα.

- Σε περίπτωση που έχει σημειωθεί αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 1 g/dl (0,62 mmol/l) ή έχει αυξηθεί ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων κατά ≥ 40.000 κύτταρα/μl πάνω από τα αρχικά επίπεδα μετά από 4 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής, η δόση θα πρέπει να παραμείνει στα 150 IU/kg χορηγούμενα 3 φορές την εβδομάδα ή στα 450 IU/kg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.
- Εάν η αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης είναι < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) και έχει σημειωθεί αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων < 40.000 κύτταρα/μl πάνω από τα αρχικά επίπεδα, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε 300 IU/kg χορηγούμενα 3 φορές την εβδομάδα. Εάν μετά από 4 εβδομάδες επιπλέον θεραπείας στη δόση των 300 IU/kg χορηγούμενης 3 φορές την εβδομάδα, έχει σημειωθεί αύξηση ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης ή εάν ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων έχει αυξηθεί κατά ≥ 40.000 κύτταρα/μl η δόση θα πρέπει να παραμείνει στα 300 IU/kg χορηγούμενα 3 φορές την εβδομάδα. Εάν ωστόσο, η αύξηση της αιμοσφαιρίνης που έχει σημειωθεί είναι < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων έχει αυξηθεί κατά < 40.000 κύτταρα/μl πάνω από τα αρχικά επίπεδα, είναι απίθανο να σημειωθεί κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με την epoetin alfa και η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα περιγράφεται στο ακόλουθο διάγραμμα:



Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά ώστε να διασφαλίζεται ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση epoetin alfa για τον επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μεταξύ 10 g/dl -12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Εάν η αιμοσφαιρίνη αυξάνεται κατά περισσότερο από 2 g/dl (1,25 mmol/l) το μήνα ή εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβαίνει τα 12 g/dl (7,5 mmol/l), μειώστε τη δόση της epoetin alfa κατά περίπου 25 έως 50%. Εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβαίνει τα 13 g/dl (8,1 mmol/l), διακόψτε τη θεραπεία μέχρι να πέσει κάτω από 12 g/dl (7,5 mmol/l) και τότε αρχίστε ξανά τη θεραπεία με epoetin alfa σε μια δόση κατά 25% χαμηλότερη από την προηγούμενη δόση.

Ενήλικες ασθενείς χειρουργείου σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης:

Το Binocrit πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού.

Κατά το χρόνο της αιμοδοσίας, το Binocrit πρέπει να χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας αιμοδοσίας.

Σε ασθενείς με αναιμία ήπιας βαρύτητας (αιματοκρίτης 33-39%) που απαιτούν προκατάθεση ≥ 4 μονάδων αίματος πρέπει να χορηγείται αγωγή με Binocrit σε δόση 600 IU/kg σωματικού βάρους 2 φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες πριν από το χειρουργείο. Χρησιμοποιώντας αυτό το σχήμα, κατέστη δυνατό να ληφθούν ≥ 4 μονάδες αίματος από το 81% των ασθενών που έλαβαν epoetin alfa σε σύγκριση με το 37% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με epoetin alfa μείωσε τον κίνδυνο έκθεσης σε ομόλογο αίμα κατά 50% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν epoetin alfa.

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με Binocrit πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αναπλήρωση σιδήρου (π.χ. 200 mg στοιχειώδους σιδήρου από του στόματος ημερησίως) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η χορήγηση αναπλήρωσης σιδήρου πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν συντομότερα, ακόμα και αρκετές εβδομάδες πριν από την έναρξη της προκατάθεσης αυτόλογου αίματος, με στόχο την επίτευξη υψηλών αποθεμάτων σιδήρου πριν την έναρξη της θεραπείας με Binocrit.

Ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν προγραμματιστεί για μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο:

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η υποδόρια οδός χορήγησης.

Η συνιστώμενη δοσολογική αγωγή είναι 600 IU/kg epoetin alfa, χορηγούμενη εβδομαδιαίως για τρεις εβδομάδες (ημέρες - 21, - 14 και - 7) πριν από το χειρουργείο καθώς και την ημέρα του χειρουργείου (ημέρα 0). Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ανάγκη ιατρικής φύσης για να συντομευτεί ο χρόνος που προηγείται του χειρουργείου σε λιγότερο από τρεις εβδομάδες, θα πρέπει να χορηγούνται 300 IU/kg epoetin alfa ημερησίως για 10 συνεχόμενες ημέρες πριν από το χειρουργείο, την ημέρα του χειρουργείου καθώς και για τέσσερις ημέρες αμέσως μετά από αυτό. Κατά την προεγχειρητική περίοδο, εάν κατά τη διάρκεια αιματολογικών εξετάσεων διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης φτάνουν τα 15 g/dl (9,38 mmol/l), ή παραπάνω, τότε θα πρέπει να σταματήσει η χορήγηση της epoetin alfa και να μη χορηγηθούν περαιτέρω δοσολογίες.

Θα πρέπει να υπάρξει μέριμνα ώστε να διασφαλιστεί ότι, κατά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής οι ασθενείς δεν θα παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με epoetin alfa θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αγωγή με συμπληρώματα σιδήρου (π.χ. από του στόματος αγωγή σιδήρου ίση με 200 mg Fe^{2+} ημερησίως) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με την epoetin alfa. Εάν είναι δυνατό, η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου θα πρέπει να αρχίσει πριν από τη θεραπεία με την epoetin alfa, ώστε να δημιουργηθούν επαρκή αποθέματα σιδήρου.

Τρόπος χορήγησης

Όπως και με κάθε άλλο ενέσιμο προϊόν, ελέγξτε ότι δεν υπάρχουν σωματίδια στο διάλυμα ή χρωματική μεταβολή. Το Binocrit είναι ένα στείρο προϊόν το οποίο δεν περιέχει όμως συντηρητικά και που προορίζεται αποκλειστικά για μονήρη χρήση. Χορηγείτε την απαιτούμενη ποσότητα.

Μην το χορηγείτε με ενδοφλέβια έγχυση ή αναμειγμένο με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 για περισσότερες πληροφορίες).

Ενδοφλέβια ένεση: χρονικής διάρκειας ενός έως πέντε λεπτών, ανάλογα με τη συνολική δόση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, μπορεί να χορηγηθεί μία στιγμιαία (bolus) ένεση κατά τη φάση της αιμοδιύλισης μέσω μίας κατάλληλης φλεβικής διόδου στη γραμμή της αιμοδιύλισης. Εναλλακτικά, η ένεση μπορεί να χορηγηθεί κατά το τέλος της φάσης της αιμοδιύλισης μέσω μιας κατάλληλης διόδου εντός του συστήματος της αιμοδιύλισης, ακολουθούμενη από 10 ml ισοτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού που χρησιμοποιούν για να ξεπλυθεί το σύστημα της διασωλήνωσης και να εξασφαλισθεί η ικανοποιητική μετάβαση της ένεσης του προϊόντος στην κυκλοφορία.

Στους ασθενείς που αντιδρούν στη θεραπεία με συμπτώματα που προσομοιάζουν με αυτά της γρίπης, είναι προτιμότερο η ένεση να χορηγείται σε βραδύτερο ρυθμό.

Υποδόρια ένεση: γενικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται ο μέγιστος όγκος του 1ml σε μια ενιέμενη περιοχή. Στις περιπτώσεις που απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις, θα πρέπει να επιλέγονται περισσότερες από μια ενιέμενες περιοχές.

Οι ενέσεις πραγματοποιούνται στα άκρα ή στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα.

Σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες ο γιατρός διαπιστώσει ότι ο ασθενής ή ο φροντιστής μπορούν να χορηγήσουν υποδορίως το Binocrit με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, πρέπει να τους παρέχονται οι κατάλληλες οδηγίες για τη δοσολογία και τη χορήγηση.

"Οδηγίες για το πώς θα κάνετε ένεση στον εαυτό σας με το Binocrit" βρίσκονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς που αναπτύσσουν Αμιγή Απλασία της Ερυθράς Σειράς (PRCA) μετά από θεραπευτική αγωγή με οποιαδήποτε ερυθροποιητίνη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το Binocrit ή οποιαδήποτε άλλη ερυθροποιητίνη (βλέπε παράγραφο 4.4-Αμιγής Απλασία της Ερυθράς Σειράς).
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση.
- Ασθενείς χειρουργείου οι οποίοι για οποιονδήποτε λόγο δεν μπορούν να λάβουν επαρκή προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή.
- Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι αντενδείξεις που σχετίζονται με το αυτόλογο αίμα σε προγράμματα αυτομετάγγισης σε ασθενείς που λαμβάνουν epoetin alfa.

Η χρήση της epoetin alfa αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάποια σοβαρή στεφανιαία, περιφερική αρτηριακή, καρωτιδική, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν πρόσφατα κάποιο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα орθοπεδικά χειρουργεία και που δε συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η αρτηριακή πίεση όλων των ασθενών που λαμβάνουν epoetin alfa, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να λαμβάνονται όλα τα μέτρα για τη ρύθμισή της. Στις περιπτώσεις της υπέρτασης που δεν έχει αντιμετωπιστεί, της ανεπαρκώς αντιμετωπιζόμενης ή της ανεπαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης, η epoetin alfa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Είναι πιθανό να απαιτείται έναρξη ή αύξηση της αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής. Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η θεραπευτική αγωγή με την epoetin alfa θα πρέπει να διακόπτεται.

Η epoetin alfa θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή παρουσία επιληψίας και χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας.

Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν epoetin alfa πρέπει να μετρώνται σε τακτική βάση μέχρις ότου τα επίπεδά της σταθεροποιηθούν και έκτοτε περιοδικά.

Σε όλους τους ασθενείς, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω του αυξημένου ενδεχόμενου κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάματα και θανατηφόρο έκβαση όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από το στόχο για την ένδειξη χρήσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με την epoetin alfa, είναι δυνατό να παρατηρηθεί μια μέτρια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, η οποία να παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αύξηση αυτή ομαλοποιείται κατά την πορεία της συνεχιζόμενης θεραπείας. Επιπλέον, έχει αναφερθεί θρομβοκυτταραιμία πάνω από το εύρος φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την epoetin alfa θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικώς όλες οι άλλες αιτίες της αναιμίας (έλλειψη σιδήρου, αιμόλυση, απώλεια αίματος, έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι τιμές της φερριτίνης στον ορό πέφτουν ταυτόχρονα με την αύξηση του όγκου των συμπεπυκνωμένων κυττάρων. Για να διασφαλιστεί η βέλτιστη θεραπευτική ανταπόκριση στην epoetin alfa, θα πρέπει να διασφαλίζεται η ύπαρξη επαρκών αποθεμάτων σιδήρου:

- η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, π.χ. 200-300 mg Fe²⁺/ημέρα λαμβανόμενα από του στόματος (100-200 mg Fe²⁺/ημέρα για τους παιδιατρικούς ασθενείς) συνιστάται για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού είναι κάτω από 100 ng/ml
- η λήψη από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου 200-300 mg Fe²⁺/ημέρα συνιστάται για όλους τους ασθενείς με καρκίνο στους οποίους το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερρίνης είναι κάτω από 20%.

Όταν λαμβάνεται η απόφαση για την αύξηση της δόσης της epoetin alfa σε ασθενείς με καρκίνο πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προσεκτικά και όλοι αυτοί οι αθροιστικοί παράγοντες της αναιμίας.

Πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη ή επιδείνωση της πορφυρίας σε ασθενείς που λαμβάνουν epoetin alfa. Η epoetin alfa πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία.

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των ενισχυτικών παραγόντων ερυθροποίησης (ESA), η εμπορική ονομασία των χορηγούμενων ESA πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια (ή να δηλώνεται) στο φάκελο του ασθενούς.

Οι ασθενείς πρέπει να μεταβαίνουν από ένα ESA σε έναν άλλο μόνο υπό την κατάλληλη παρακολούθηση.

Αιμικής Απλασίας της Ερυθράς Σειράς (PRCA)

Μετά από μήνες έως χρόνια υποδόριας θεραπείας ερυθροποιητίνης, έχει αναφερθεί επαγόμενη από αντίσωμα PRCA, κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις σε ασθενείς με ηπατίτιδα C που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, με ταυτόχρονη χορήγηση εποετινών. Το Binocrit δεν έχει εγκριθεί για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με ηπατίτιδα C.

Στους ασθενείς που εμφανίστηκε ξαφνική έλλειψη της αποτελεσματικότητας όπως αυτή ορίζεται από μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (1 έως 2 g/dl ή 0,62 έως 1,25 mmol/l το μήνα) συνοδευόμενη από αυξημένη ανάγκη μεταγγίσεων, θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων και να διερευνώνται οι τυπικές αιτίες για τη μη ανταπόκριση (π.χ. έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂, δηλητηρίαση αργιλίου, λοίμωξη ή φλεγμονή, απώλεια αίματος και αιμόλυση).

Μια παράδοξη μείωση της αιμοσφαιρίνης και ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας που σχετίζεται με χαμηλούς αριθμούς ερυθροκυττάρων πρέπει να προτρέπει σε διακοπή της θεραπείας με Binocrit και διεξαγωγή ελέγχου για αντισώματα αντι-ερυθροποιητίνης. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η εξέταση του μυελού των οστών για τη διάγνωση της PRCA.

Δεν πρέπει να ξεκινά άλλη θεραπεία με ESA επειδή υπάρχει ο κίνδυνος διασταυρούμενης αντίδρασης.

Θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας για την υποδόρια χρήση του Binocrit σε ασθενείς που διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν επαγόμενη από αντίσωμα PRCA, δηλ. ασθενείς με αναιμία νεφρικής αιτιολογίας, δεν είναι επαρκή. Συνεπώς, σε ασθενείς με αναιμία νεφρικής αιτιολογίας, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να είναι περί το 1 g/dl (0,62 mmol/l) το μήνα και δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g/dl (1,25 mmol/l) το μήνα έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αύξησης της υπέρτασης.

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης της αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το ανώτερο όριο της συγκέντρωσης-στόχου της αιμοσφαιρίνης όπως συστήθηκε στην παράγραφο 4.2. Σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου, σοβαρών καρδιαγγειακών ή αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν οι ESAs χορηγήθηκαν με στόχο επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χορήγηση εποητινών όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης αυξάνεται πέρα από το επίπεδο που είναι απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Ορισμένοι ασθενείς με πιο εκτεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα (μεγαλύτερα από μία φορά την εβδομάδα) της epoetin alfa μπορεί να μη διατηρήσουν επαρκή επίπεδα αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 5.1) και μπορεί να χρειαστούν αύξηση της δόσης της epoetin alfa. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Έχει σημειωθεί θρόμβωση των αναστομών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, ιδιαίτερα σε εκείνους που έχουν τάση προς υπόταση ή σε εκείνους που εμφανίζουν επιπλοκές στα αρτηριοφλεβικά συρίγγια (π.χ. στενώσεις, ανευρύσματα, κλπ.). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να γίνεται πρώιμη επανεξέταση της αναστόμωσης και να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα κατά της θρόμβωσης με χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, για παράδειγμα.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία αν και η αιτιώδης σχέση δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό. Εάν ανιχνευθούν αυξημένα ή αυξανόμενα επίπεδα καλίου στον ορό τότε, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της χορήγησης της epoetin alfa μέχρι να διορθωθεί το επίπεδο καλίου στον ορό.

Συχνά απαιτείται να αυξηθεί η δόση της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης ενώ διαρκεί η θεραπεία με την epoetin alfa λόγω της αύξησης του όγκου των συμπεπυκνωμένων κυττάρων. Σε περίπτωση που η στάγδην συνεχής έγχυση της ηπαρίνης (heparinization) δεν είναι η βέλτιστη, είναι πιθανό να σημειωθεί απόφραξη του συστήματος της αιμοδιύλισης.

Με βάση τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες πληροφορίες, η διόρθωση της αναιμίας με τη χρήση της epoetin alfa σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση δεν επιταχύνει το ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Θεραπεία ασθενών με αναιμία επαγόμενη από χημειοθεραπεία

Οι ερυθροποιητίνες αποτελούν αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι ενεργοποιούν ως επί το πλείστον την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφραστούν στην επιφάνεια διαφόρων νεοπλασματικών κυττάρων. Όπως ισχύει για όλους τους αυξητικούς παράγοντες, υπάρχει ο φόβος πως οι ερυθροποιητίνες θα μπορούσαν να επάγουν την αύξηση όγκων. Σε διάφορες ελεγχόμενες μελέτες, οι εποετίνες δεν έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση ή ότι μειώνουν τον κίνδυνο της εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με καρκίνο.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χρήση της epoetin alfa και άλλων ESA καταδείχθηκε ότι:

- μείωσε τον περιοχικό τοπικό έλεγχο σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία ακτινοβολίας, όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- μείωσε τη συνολική επιβίωση και αύξησε τους θανάτους που αποδόθηκαν στην εξέλιξη της νόσου στους 4 μήνες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίες υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία, όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- αύξησε τον κίνδυνο θανάτου όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 12 g/dl (7,5 mmol/l) σε ασθενείς με ενεργή κακοήγη νόσο που δεν υποβάλλονταν ούτε σε χημειοθεραπεία ούτε σε θεραπεία ακτινοβολίας. Η χρήση των ESA δεν ενδείκνυται για χρήση στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Δεδομένων των παραπάνω, σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις, η μετάγγιση αίματος πρέπει να αποτελεί την προτιμώμενη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο. Η απόφαση για τη χορήγηση ανασυνδυασμένων ερυθροποιητινών πρέπει να βασίζεται σε μια αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου με τη συμμετοχή του κάθε ασθενούς, η οποία θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τις ειδικές κλινικές συνθήκες. Οι παράγοντες που πρέπει να εξετάζονται σε αυτήν την αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνουν τον τύπο του όγκου και το στάδιο του, το βαθμό της αναιμίας, το προσδόκιμο ζωής, το περιβάλλον στο οποίο ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία, καθώς και την προτίμηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση 2 - 3 εβδομάδων μεταξύ της χορήγησης της epoetin alfa και της εμφάνισης των ερυθροκυττάρων που έχουν δημιουργηθεί από την ερυθροποιητίνη εάν ενδείκνυται η θεραπεία με epoetin alfa (ασθενής που διατρέχει κίνδυνο μετάγγισης).

Επειδή η συχνότητα εμφάνισης των θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν ενισχυτικούς παράγοντες ερυθροποίησης είναι αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.8), ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του αναμενόμενου οφέλους από τη θεραπεία (με την epoetin alfa) ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών με καρκίνο οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων, όπως λόγω παχυσαρκίας, και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων (π.χ. με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή με πνευμονική εμβολή). Μια ερευνητική μελέτη (μελέτη BEST) σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει εάν η θεραπεία με epoetin alfa η οποία εκτείνεται πέρα από τη διόρθωση της αναιμίας θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το ποσοστό των θανατηφόρων θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν υψηλότερο στις ασθενείς που λάμβαναν epoetin alfa από ότι σε εκείνες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς χειρουργείου σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης

Πρέπει να τηρούνται όλες οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτόλογης μετάγγισης, ειδικά με την αντικατάσταση όγκου ρουτίνας.

Ασθενείς προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία

Στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία, το αίτιο της αναιμίας θα πρέπει, αν είναι δυνατό, να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την epoetin alfa. Τα θρομβωτικά επεισόδια ενδέχεται να αποτελέσουν ένα παράγοντα κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό και η πιθανότητα αυτή θα πρέπει σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα οφέλη που προκύπτουν από την θεραπεία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, καθώς είναι πιθανό στους ασθενείς αυτούς να παρουσιαστούν θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια, ειδικά στις περιπτώσεις όπου υποβόσκει κάποια καρδιαγγειακή νόσος. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στους ασθενείς που έχουν προδιάθεση για να αναπτύξουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον, στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να συσχετιστεί η θεραπεία με epoetin alfa με αυξημένο

κίνδυνο μετεγχειρητικών θρομβωτικών / αγγειακών επεισοδίων. Επομένως, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με την epoetin alfa μεταβάλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Εντούτοις, καθώς η κυκλοσπορίνη δεσμεύεται από τα ερυθροκύτταρα είναι δυνατή η αλληλεπίδραση των ουσιών. Εάν η epoetin alfa χορηγηθεί ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα καθώς και να ρυθμιστεί η δόση της παράλληλα με την αύξηση του αιματοκρίτη.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αλληλεπίδραση ανάμεσα στην epoetin alfa και τους παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ή τους παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων (GM-CSF) σε σχέση με την *in vitro* αιματολογική διαφοροποίηση ή τον πολλαπλασιασμό των δειγμάτων της βιοψίας του όγκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της epoetin alfa σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Συνεπώς:

- Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το Binocrit θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.
- Σε έγκυες ασθενείς χειρουργείου που συμμετέχουν σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης, η χρήση της epoetin alfa δε συνιστάται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η epoetin alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Η epoetin alfa πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε θηλάζουσες γυναίκες. Η απόφαση του εάν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με epoetin alfa πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με epoetin alfa για τη γυναίκα.

Σε θηλάζουσες ασθενείς χειρουργείου που συμμετέχουν σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης, η χρήση της epoetin alfa δε συνιστάται.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Binocrit δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ασθενείς με καρκίνο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την epoetin alfa είναι μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης. Απαιτείται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές της epoetin alfa είναι εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, σπασμοί, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, νόσος που προσομοιάζει με γρίπη, πυρεξία, εξάνθημα και έμετος. Συμπτώματα που προσομοιάζουν με εκείνα της γρίπης, συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας, αρθραλγίας, μυαλγίας και πυρεξίας, μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότητες μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την ένδειξη (βλ. πίνακα παρακάτω).

Συμφόρηση του αναπνευστικού συστήματος, η οποία περιλαμβάνει επεισόδια συμφόρησης του ανώτερου αναπνευστικού, ρινική συμφόρηση και ρινοφαρυγγίτιδα, έχει αναφερθεί σε μελέτες με εκτεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμα σε αιμοδιύλιση.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συμπεριλαμβάνουν φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση και εμβολή (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση), όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμίας του μυοκαρδίου), θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας και θρόμβωση των αναστομώνσεων (συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού αιμοδιύλισης). Σε κλινικές δοκιμές της epoetin alfa έχουν επίσης αναφερθεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού έμφρακτου και εγκεφαλικής αιμορραγίας) και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια.

Έχουν αναφερθεί ανευρύσματα.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλακτικής αντίδρασης και αγγειονευρωτικού οιδήματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με epoetin alfa έχουν επίσης σημειωθεί υπερτασικές κρίσεις με εγκεφαλοπάθεια και σπασμούς, που απαιτούν άμεση ιατρική φροντίδα και εντατική θεραπεία, σε ασθενείς με προηγουμένως φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ξαφνικές διαξιφιστικές κεφαλαλγίες που προσομοιάζουν με ημικρανία επειδή μπορεί να συνιστούν πιθανό προειδοποιητικό σημείο.

Επαγόμενη από αντίσωμα αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς έχει αναφερθεί σπάνια (σε < 1/10.000 περιπτώσεις ανά έτη-ασθενών) μετά από μήνες έως χρόνια θεραπείας με epoetin alfa (βλ. παράγραφο 4.4).

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας της epoetin alfa αξιολογήθηκε σε 142 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε 765 ασθενείς με καρκίνο, που συμμετείχαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές καταγραφής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν από $\geq 0,2\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με epoetin alfa από αυτές τις δοκιμές, πρόσθετες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες καθορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Θρομβοκυτταραιμία (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνότητα μη γνωστή	Επαγόμενη από αντίσωμα κατά της ερυθροποιητίνης αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς ¹ Θρομβοκυτταραιμία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνότητα μη γνωστή	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνές	Σπασμοί (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) Κεφαλαλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
	Όχι συχνές	Εγκεφαλική αιμορραγία ² Σπασμοί (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνότητα μη γνωστή	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ² Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνότητα μη γνωστή	Θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνότητα μη γνωστή	Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ² (ασθενείς με καρκίνο) Υπέρταση
	Συχνότητα μη γνωστή	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ² (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) Αρτηριακή θρόμβωση Υπερτασική κρίση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Πνευμονική εμβολή ² (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνότητα μη γνωστή	Πνευμονική εμβολή ² (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια (ασθενείς με καρκίνο) Έμετος
	Όχι συχνές	Διάρροια (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Συχνότητα μη γνωστή	Αγγειονευρωτικό οίδημα Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
	Συχνές	Αρθραλγία (ασθενείς με καρκίνο)
	Όχι συχνές	Μυαλγία (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνότητα μη γνωστή	Μυαλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Συχνότητα μη γνωστή	Πορφυρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία (ασθενείς με καρκίνο) (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)
	Συχνές	Νόσος που προσομοιάζει με γρίπη (ασθενείς με καρκίνο)
	Συχνότητα μη γνωστή	Αναποτελεσματικότητα της ουσίας Περιφερικό οίδημα Πυρεξία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) Αντίδραση στο σημείο της ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνότητα μη γνωστή	Ασθενής θετικός για αντίσωμα κατά της ερυθροποιητίνης ¹
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών	Συχνές	Θρόμβωση των αναστομών του συμπεριλαμβανομένου του

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα χειρισμών	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		εξοπλισμού αιμοδιύλισης (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)

¹ Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τις κλινικές δοκιμές

² Συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επίπεδα αιμοσφαιρίνης υψηλότερα από 12 g/dl (7,5 mmol/l) μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου θανάτου (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρόμβωση των αναστομών σημειώθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν τάση προς υπόταση ή σε εκείνους που εμφανίζουν επιπλοκές στα αρτηριοφλεβικά συρίγγια (π.χ. στενώσεις, ανευρύσματα, κλπ.) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με καρκίνο

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβαμάτων αναφέρθηκε σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ESA, συμπεριλαμβανομένης της epoetin alfa (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς χειρουργείου

Παρά το γεγονός πως η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, έχει παρατηρηθεί ότι στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία, και έχουν αρχικές τιμές αιμοσφαιρίνης ανάμεσα σε 10 έως 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών /αγγειακών επεισοδίων (τα περισσότερα από τα οποία ήταν περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές ήταν παραπλήσια σε όλες τις ομάδες, τόσο ανάμεσα στις ομάδες που λάμβαναν διαφορετικές δοσολογίες της epoetin alfa όσο και ανάμεσα στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, στους ασθενείς με αρχικές τιμές αιμοσφαιρίνης > 13 g/dl (8,1 mmol/l), δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η θεραπεία με epoetin alfa να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών θρομβωτικών/ αγγειακών επεισοδίων.

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

Το θεραπευτικό φάσμα της epoetin alfa είναι πολύ ευρύ. Η υπερβολική δόση epoetin alfa είναι δυνατό να προκαλέσει φαινόμενα τα οποία είναι προέκταση της φαρμακολογικής δράσης της ορμόνης. Στην περίπτωση που παρατηρηθούν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη, τότε μπορεί να γίνει φλεβοτομία. Θα πρέπει να παρέχεται επιπλέον συμπτωματική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα σκευάσματα κατά της αναιμίας, κωδικός ATC: B03XA01

Το Binocrit είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει, με τη μορφή του διεγερτικού παράγοντα της μίτωσης και της ορμόνης διαφοροποίησης, το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα που προέρχονται από τον πληθυσμό των αρχέγονων κυττάρων.

Το φαινομενικό μοριακό βάρος της ερυθροποιητίνης είναι ανάμεσα στα 32.000 και 40.000 dalton. Το πρωτεϊνικό κλάσμα του μορίου αποτελεί περίπου το 58% του συνόλου και αποτελείται από 165 αμινοξέα. Οι τέσσερις υδατανθρακικές αλυσίδες ενώνονται με την πρωτεΐνη με τρεις N-γλυκοσιδικούς δεσμούς και έναν O-γλυκοσιδικό δεσμό. Η epoetin alfa που δημιουργήθηκε με γενετική τεχνολογία είναι γλυκοζυλιωμένη και είναι πανομοιότυπη στη σύνθεση ως προς τα αμινοξέα και τους υδρογονάνθρακες, με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητίνη η οποία έχει απομονωθεί από τα ούρα αναιμικών ασθενών.

Το Binocrit έχει τη μεγαλύτερη δυνατή καθαρότητα σύμφωνα με την τελευταία τεχνολογία. Συγκεκριμένα, στις συγκεντρώσεις του ενεργού συστατικού του που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο, δεν ανιχνεύεται κάποιο κατάλοιπο της κυτταρικής σειράς που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή του.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βιολογική αποτελεσματικότητα της epoetin alfa έχει καταδειχθεί σε διάφορα *in vivo* μοντέλα ζώων (φυσιολογικοί και αναιμικοί αρουραίοι, πολυκυτταραιμικοί ποντικοί). Μετά από τη χορήγηση της epoetin alfa αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοκυττάρων καθώς και ο ρυθμός ενσωμάτωσης του ⁵⁹Fe.

Μετά από την επώαση με epoetin alfa έχει παρατηρηθεί *in vitro* αυξημένη ενσωμάτωση ³H-θυμιδίνης στα ερυθροειδή εμπύρρινα κύτταρα του σπλήνας (καλλιέργεια κυττάρων από σπλήνα ποντικού).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Με τη βοήθεια κυτταρικών καλλιιεργειών ανθρώπινου μυελού των οστών κατέστη δυνατό να αποδειχτεί ότι η εροετίν αλφα διεγείρει συγκεκριμένα τον ερυθροποιητικό μηχανισμό και δεν επηρεάζει την παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων. Δεν ήταν ανιχνεύσιμες κυτταροτοξικές επιδράσεις της εροετίν αλφα στα κύτταρα του μυελού των οστών.

721 ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνες συμμετείχαν σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, από τους οποίους οι 389 ασθενείς είχαν αιματολογικές κακοήθειες (221 με πολλαπλό μυέλωμα, 144 με non-Hodgkin's λέμφωμα, και 24 με άλλες αιματολογικές κακοήθειες) και οι 332 είχαν συμπαγείς όγκους (172 στο μαστό, 64 γυναικολογικούς, 23 στους πνεύμονες, 22 στον προστάτη, 21 γαστρεντερικούς, και 30 είχαν όγκους άλλου είδους). Σε δύο μεγάλες, ανοιχτές μελέτες συμμετείχαν 2697 ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνες, από τους οποίους οι 1895 είχαν συμπαγείς όγκους (683 στο μαστό, 260 στους πνεύμονες, 174 γυναικολογικούς, 300 γαστρεντερικούς, και 478 είχαν όγκους άλλου είδους) και οι 802 είχαν αιματολογικές κακοήθειες.

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή η οποία διεξάχθηκε σε 375 ασθενείς με αναιμία οι οποίοι εμφάνιζαν διαφόρων τύπων μη-μυελογενείς κακοήθειες και λάμβαναν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνες, σημειώθηκε μία σημαντική μείωση στα συμπτώματα που σχετίζονταν με την αναιμία (π.χ. κόπωση, μειωμένη ενέργεια και ελάττωση της δραστηριότητας), όπως αυτά μετρήθηκαν με τα παρακάτω όργανα και κλίμακες: γενική κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αναιμίας κατά τη Θεραπεία του Καρκίνου (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia, FACT-An), κλίμακα κόπωσης FACT-An, και Κλίμακα Καρκινικών Γραμμικών Αναλόγων (Cancer Linear Analogue Scale, CLAS). Δύο άλλες μικρότερες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές δεν κατάφεραν να αποδείξουν κάποια σημαντική βελτίωση επί των παραμέτρων της ποιότητας ζωής βάσει της κλίμακας EORTC-QLQ-C30 ή CLAS, αντίστοιχα.

Η ερυθροποιητίνη είναι ένας αυξητικός παράγοντας ο οποίος ως επί το πλείστον διεγείρει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφραστούν στην επιφάνεια διαφόρων νεοπλασματικών κυττάρων.

Η επιβίωση και η εξέλιξη των όγκων εξετάστηκαν σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 2833 ασθενείς, από τις οποίες οι τέσσερις ήταν διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και η μία ήταν μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου. Στις μελέτες εντάχθηκαν είτε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με χημειοθεραπεία (δύο μελέτες) είτε χρησιμοποιήθηκαν πληθυσμοί ασθενών στους οποίους οι ενισχυτικοί παράγοντες ερυθροποίησης δεν ενδείκνυνται: αναιμία σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι δεν λάμβαναν χημειοθεραπεία και ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου που λάμβαναν ακτινοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στις δύο μελέτες ήταν > 13 g/dl (8,1 mmol/l), ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). Στη μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και στα άτομα ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι λόγοι κινδύνου για τη συνολική επιβίωση κυμάνθηκαν μεταξύ 1,25 και 2,47 υπέρ των ατόμων ελέγχου. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν μια σταθερή, ανεξήγητη, στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους συνήθεις καρκίνους, οι οποίοι λάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, σε σχέση με τα άτομα ελέγχου. Το αποτέλεσμα της συνολικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν μπόρεσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά από τις διαφορές στην

εμφάνιση θρόμβωσης και σχετικών επιπλοκών μεταξύ των ατόμων που λάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και εκείνων στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια ανάλυση δεδομένων σε επίπεδο ασθενών, σε 13.900 καρκινοπαθείς (υπό χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χημειο-ακτινοθεραπεία, ή καμία θεραπεία) που συμμετείχαν σε 53 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με διάφορες εποετίνες. Η μετα-ανάλυση των δεδομένων συνολικής επιβίωσης έδωσε μια εκτίμηση σημείου λόγου κινδύνου 1,06 υπέρ των μαρτύρων (95% CI: 1,00, 1,12, 53 δοκιμές και 13.933 ασθενείς) και για τους καρκινοπαθείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, ο λόγος κινδύνου συνολικής επιβίωσης ήταν 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11, 38 δοκιμές και 10.441 ασθενείς). Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν επίσης σταθερά έναν σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε καρκινοπαθείς που λάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με 4.038 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και είχαν διαβήτη τύπου 2 και επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≤ 11 g/dl, οι ασθενείς έλαβαν είτε θεραπεία με darbepoetin alfa με στόχο την επίτευξη επιπέδων αιμοσφαιρίνης της τάξης των 13 g/dl ή εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η μελέτη δεν ικανοποίησε κανέναν από τους αρχικούς στόχους επίδειξης μιας μείωσης του κινδύνου συνολικής θνησιμότητας, καρδιαγγειακής νοσηρότητας, ή νεφροπάθειας τελικού σταδίου (ESRD). Ανάλυση των επιμέρους παραμέτρων των σύνθετων τελικών σημείων κατέδειξε τα ακόλουθα: HR (95% CI): θάνατος 1,05 (0,92, 1,21), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 1,92 (1,38, 2,68), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) 0,96 (0,75, 1,23), εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόριας ενέσιμης epoetin alfa είναι πολύ μικρότερη από αυτή του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: περίπου 20%.

Αποβολή

Ενδοφλέβια οδός

Οι μετρήσεις της epoetin alfa μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πολλαπλών δόσεων κατέδειξαν ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 4 ώρες στους υγιείς εθελοντές και ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ελαφρώς περισσότερο παρατεταμένος στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, πλησιάζοντας τις 5 ώρες. Στα παιδιά έχει αναφερθεί χρόνος ημίσειας ζωής περίπου ίσος με 6 ώρες.

Υποδόρια οδός

Μετά από την υποδόρια ένεση, τα επίπεδα της epoetin alfa στον ορό είναι πολύ μικρότερα από αυτά που επιτυγχάνονται μετά από την ενδοφλέβια ένεση, με τα επίπεδα να αυξάνουν σταδιακά και να φτάνουν στο μέγιστο 12 με 18 ώρες μετά από τη δόση. Το μέγιστο επίπεδο είναι πάντα αρκετά χαμηλότερο από το αντίστοιχο μέγιστο επίπεδο που επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια οδό (περίπου το 1/20 της τιμής).

Δεν υπάρχει συσσώρευση: τα επίπεδα παραμένουν τα ίδια, είτε αυτά προσδιορίζονται 24 ώρες μετά από την πρώτη ένεση είτε 24 ώρες μετά από την τελευταία ένεση.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της υποδόριας οδού είναι δύσκολο να υπολογιστεί και εκτιμάται γύρω στις 24 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ορισμένες προκλινικές τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε σκύλους και σε αρουραίους, αλλά όχι σε πιθήκους, η θεραπεία με eroinin alfa συσχετίστηκε με υποκλινική ίνωση του μυελού των οστών (η ίνωση του μυελού των οστών είναι μια γνωστή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στον άνθρωπο και μπορεί να σχετίζεται με δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό ή με άγνωστους παράγοντες. Σε μια μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και λάμβαναν θεραπευτική αγωγή με eroinin alfa για 3 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης της ίνωσης του μυελού των οστών δεν αυξήθηκε σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων με ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση αλλά δεν λάμβαναν θεραπευτική αγωγή με eroinin alfa).

Οι μελέτες που έγιναν σε ζώα κατέδειξαν, πως η eroinin alfa μειώνει το σωματικό βάρος του εμβρύου, επιβραδύνει την οστεοποίηση και αυξάνει την εμβρυική θνησιμότητα όταν χορηγείται σε εβδομαδιαίες δόσεις που είναι περίπου 20 πλάσιες της συνιστώμενης εβδομαδιαίας δόσης στον άνθρωπο. Οι μεταβολές αυτές ερμηνεύονται ως δευτερογενείς της μειωμένης πρόσληψης βάρους της μητέρας.

Δεν καταδείχθηκαν μεταβολές λόγω της eroinin alfa κατά τις δοκιμασίες μεταλλαξιόγνου δυναμικού σε καλλιέργειες βακτηριακών κυττάρων και κυττάρων θηλαστικών και σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων που έγινε στους ποντικούς.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες αναφορικά με το δυναμικό καρκινογένεσης. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενες αναφορικά με το κατά πόσο οι ερυθροποιητίνες μπορούν να παίξουν κάποιο σημαντικό ρόλο ως επαγωγείς του πολλαπλασιασμού των όγκων. Οι αναφορές αυτές βασίζονται σε *in vitro* ευρήματα που έχουν προκύψει από ανθρώπινα νεοπλασματικά δείγματα, η σημασία τους όμως δεν είναι σαφής σε ότι αφορά την κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Γλυκίνη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Στην περίπτωση της περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Binocrit από το ψυγείο και να το φυλάσσει σε θερμοκρασία όχι πάνω από 25°C για χρονικό διάστημα έως 3 ημέρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες (γυαλί τύπου I), με ή χωρίς προστατευτικό κάλυμμα βελόνης, οι οποίες φέρουν πώμα εισχώρησης με έμβολο (ελαστικό με Teflon εξωτερικά) σφραγισμένες μέσα σε κυψέλη.

Συσκευασία των 1, 4 ή 6 συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Binocrit δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και πρέπει να απορρίπτεται

- σε περίπτωση που το υγρό έχει χρωματιστεί ή εάν μπορείτε να δείτε σωματίδια να επιπλέουν μέσα σε αυτό,
- σε περίπτωση που η σφράγιση έχει παραβιαστεί,
- σε περίπτωση που γνωρίζετε ή πιστεύετε ότι μπορεί να έχει κατά λάθος καταψυχθεί, ή
- σε περίπτωση βλάβης του ψυγείου.

Οι προγεμισμένες σύριγγες είναι έτοιμες για χρήση (βλ. παράγραφο 4.2). Η προγεμισμένη σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Οι σύριγγες φέρουν ανάγλυφους διαβαθμισμένους δακτύλιους, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μερική χρήση εάν απαιτείται. Κάθε διαβαθμισμένος δακτύλιος αντιστοιχεί σε όγκο 0,1 ml. Το προϊόν προορίζεται για μία χρήση μόνο. Παίρνετε μία μόνο δόση Binocrit από κάθε σύριγγα, απορρίπτοντας το περίσσιο διάλυμα πριν την ένεση.

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

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

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που δε φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Χορηγήστε τη δόση ακολουθώντας το σύνθημα πρωτόκολλο.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/052
EU/1/07/410/055

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιουνίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ZARZIO

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zarzio 30 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα¹
Zarzio 48 MU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα²

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

¹Κάθε ml διαλύματος περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες (MU) [που ισοδυναμούν με 600 μικρογραμμάρια (μg)] φιλγραστίμης*. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 MU (που ισοδυναμούν με 300 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml.

²Κάθε ml διαλύματος περιέχει 96 εκατομμύρια μονάδες (MU) [που ισοδυναμούν με 960 μικρογραμμάρια (μg)] φιλγραστίμης*. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 MU (που ισοδυναμούν με 480 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 ml.

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

Έκδοχο: Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

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

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

Το Zarzio διατίθεται σε περιεκτικότητες των 30 MU/0,5 ml και 48 MU/0,5 ml.

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μg/kg/ημέρα). Η πρώτη δόση της φιλγραστίμης δεν πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μικρότερο από 24 ώρες μετά την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

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 λεμφοειδείς λευχαιμίες, αναμένεται ότι η χρονική διάρκεια της θεραπείας που ικανοποιεί αυτά τα κριτήρια θα είναι μέχρι 14 ημέρες. Μετά από θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης της οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, η χρονική διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (μέχρι 38 ημέρες), ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το σχήμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται.

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

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

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

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

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

Κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC)

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση PBPC

Η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνη της είναι 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μg/kg/ημέρα) για 5 -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 μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU/kg/ημέρα (5 μg/kg/ημέρα) χορηγούμενη καθημερινά από την πρώτη μέρα ολοκλήρωσης της χημειοθεραπείας μέχρι να ξεπεραστεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετεροφίλων και ο αριθμός τους να έχει επανέλθει εντός του φυσιολογικού εύρους. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να πραγματοποιείται στην περίοδο κατά την οποία ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων αυξάνεται από < 0,5 x 10⁹/l σε > 5,0 x 10⁹/l. Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποστεί εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συνήθως επαρκής. Υπό άλλες περιστάσεις συνιστώνται επιπλέον λευκαφαιρέσεις.

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

Υγιείς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC

Για την κινητοποίηση των PBPC σε υγιείς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC, η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση του 1,0 MU/kg/ημέρα (10 μg/kg/ημέρα) για 4 - 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα 5 και να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα 6 εάν χρειάζεται, έτσι ώστε να συλλέγονται 4 x 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους λήπτη.

Σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

Συγγενής ουδετεροπενία

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

Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία

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

Ρυθμίσεις της δόσης

Η φυλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως μέχρι ο αριθμός των ουδετεροφίλων να φτάσει και να μπορεί να διατηρηθεί πάνω από $1,5 \times 10^9/l$. Όταν έχει επιτευχθεί η ανταπόκριση, θα πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ώστε να διατηρηθεί αυτό το επίπεδο. Απαιτείται μακρόχρονη ημερήσια χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετεροφίλων.

Μετά από 1 - 2 εβδομάδες θεραπείας, η αρχική δόση μπορεί να διπλασιαστεί ή να υποδιπλασιαστεί ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Στη συνέχεια η δόση μπορεί να ρυθμίζεται ατομικά κάθε 1 - 2 εβδομάδες για να διατηρείται ο μέσος αριθμός των ουδετεροφίλων μεταξύ $1,5 \times 10^9/l$ και $10 \times 10^9/l$. Μπορεί να εξετασθεί ένα ταχύτερο σχήμα αύξησης της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση σε δόσεις $\leq 2,4$ MU/kg/ημέρα (24 μg/kg/ημέρα). Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης φυλγραστίμης σε δόσεις υψηλότερες των 2,4 MU/kg/ημέρα (24 μg/kg/ημέρα) σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει τεκμηριωθεί σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία.

HIV λοίμωξη

Αναστροφή της ουδετεροπενίας

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

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών ($< 10\%$), απαιτήθηκαν δόσεις μέχρι και 1,0 MU/kg/ημέρα (10 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/ημέρα (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/ημέρα (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 $> 2,0 \times 10^9/l$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική / ηπατική δυσλειτουργία

Οι μελέτες με φυλγραστίμη 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 σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και καρκίνο

Σε κλινικές μελέτες το 65% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έχει αποδειχθεί για αυτή την ηλικιακή ομάδα, η οποία ως επί τω πλείστον

περιελάμβανε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρξαν διαφορές στα προφίλ ασφάλειας για τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας σε σύγκριση με τους ενήλικες.

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις κλινικές έρευνες 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 δοσολογικές συστάσεις για αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή εναλλακτικά ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Για περαιτέρω πληροφορίες ως προς την αραιώση με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από την έγχυση, βλέπε παράγραφο 6.6. Η υποδόρια οδός προτιμάται στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις, από μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενδέχεται να μειώνει τη χρονική διάρκεια της δράσης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος στην χορήγηση πολλαπλών δόσεων δεν είναι ξεκάθαρη. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την κάθε ατομική κλινική περίπτωση. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε μια υποδόρια δόση των 23 MU/m²/ημέρα (230 μg/m²/ημέρα) ή των 0,4 - 0,84 MU/kg/ημέρα (4 - 8,4 μg/kg/ημέρα).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η φιλγραστίμη χορηγείται ως ενδοφλέβια βραχυχρόνια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών ή ως υποδόρια ή ενδοφλέβια συνεχής έγχυση διάρκειας 24 ωρών, σε κάθε περίπτωση μετά από αραιώση σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για περαιτέρω πληροφορίες ως προς την αραιώση με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από την έγχυση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC)

Υποδόρια ένεση.

Για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος σε ασθενείς υπό μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική θεραπεία που ακολουθείται από αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος, η συνιστώμενη δόση της φιλγραστίμης μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως 24ωρη υποδόρια συνεχής έγχυση. Για την έγχυση, η φιλγραστίμη πρέπει να αραιώνεται σε 20 ml διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για περαιτέρω πληροφορίες ως προς την αραιώση με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από την έγχυση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία/ HIV λοίμωξη

Υποδόρια ένεση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

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

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία (σύνδρομο Kostmann) με κυτταρογενετικές ανωμαλίες (βλέπε παρακάτω).

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Κακοήθης νεοπλασία των κυττάρων

Καθώς οι έρευνες έδειξαν ότι ο G-CSF μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων *in vitro*, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι ακόλουθες προειδοποιήσεις.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχει τεκμηριωθεί. Κατά συνέπεια 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.

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων ασφαλείας 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.

Λευκοκυττάρωση

Έχει παρατηρηθεί αριθμός λευκοκυττάρων $100 \times 10^9/l$ ή και υψηλότερος σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών 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. Όμως, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία της, αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων αυξηθεί σε $> 70 \times 10^9/l$.

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).

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.

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).

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

Κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC)

Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες

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

Μερικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες προκαλούν ειδική τοξικότητα στη δεξαμενή αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την προγονική κινητοποίηση. Παράγοντες όπως η 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 των PBPC, συνιστάται να προγραμματίζεται η διαδικασία κινητοποίησης των βλαστοκυττάρων στα αρχικά στάδια του κύκλου αγωγής του ασθενούς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται ως προς τον αριθμό των προγονικών κυττάρων που κινητοποιούνται σε τέτοιους ασθενείς πριν τη χορήγηση 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⁺ κυττάρων ποικίλλουν ανάλογα με την ακριβή χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία και συνεπώς οι αριθμοί που συνιστώνται σύμφωνα με μελέτες άλλων εργαστηρίων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των CD34⁺ κυττάρων που έχουν επανεγχυθεί και του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων δηλώνει μία περίπλοκη αλλά συνεχή σχέση. Η σύσταση για ελάχιστη απόδοση $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg βασίζεται σε εμπειρία που αναφέρεται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και έχει ως αποτέλεσμα την επαρκή αιματολογική αποκατάσταση. Αποδόσεις μεγαλύτερες από αυτή φαίνεται ότι σχετίζονται με ταχύτερη ανάνηψη, ενώ μικρότερες με βραδύτερη ανάνηψη.

Υγιείς δότες πριν την αλλογενή μεταμόσχευση των PBPC

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης δεν 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 αριθμού αιμοπεταλίων < $50 \times 10^9/l$ και αποδόθηκαν στη διαδικασία λευκαφαίρεσης. Σε περίπτωση που απαιτείται παραπάνω από μία λευκαφαίρεση, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε δότες με αριθμό αιμοπεταλίων < $100 \times 10^9/l$ πριν τη λευκαφαίρεση· γενικά δεν πρέπει να διενεργείται λευκαφαίρεση εάν τα αιμοπετάλια είναι < $75 \times 10^9/l$.

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

Η χορήγηση φιλγραστίμης πρέπει να διακόπτεται ή η δοσολογία της να μειώνεται, εάν ο αριθμός λευκοκυττάρων αυξηθεί σε > $70 \times 10^9/l$.

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

Έχουν παρατηρηθεί παροδικές κυτταρογενετικές τροποποιήσεις σε φυσιολογικούς δότες μετά από χρήση του G-CSF. Δεν είναι γνωστή η σημασία αυτών των αλλαγών.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας των δοτών είναι συνεχιζόμενη. Ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί ο κίνδυνος ενίσχυσης ενός κακοήθους μυελοειδούς κλώνου. Συνιστάται η συστηματική καταγραφή και εντοπισμός των δοτών βλαστοκυττάρων από το κέντρο αφαίρεσης για τουλάχιστον 10 έτη ώστε να διασφαλιστεί η παρακολούθηση της μακροχρόνιας ασφάλειας.

Έχουν αναφερθεί συχνά αλλά γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και πολύ σπάνια περιστατικά ρήξης σπλήνα σε υγιείς δότες και ασθενείς μετά από χορήγηση G-CSF. Κάποιες περιπτώσεις ρήξης σπλήνα υπήρξαν θανατηφόρες. Για το λόγο αυτό, το μέγεθος του

σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Διάγνωση ρήξης σπλήνα θα πρέπει να εξετάζεται σε δότες ή/και ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα ή στην κορυφή του ώμου.

Σε υγιείς δότες, πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία, πνευμονικές διηθήσεις, δύσπνοια και υποξία) αναφέρθηκαν πολύ σπάνια στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένων πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών, πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη και να παρασχεθεί η κατάλληλη ιατρική φροντίδα.

Δέκτες αλλογενών PBPC που κινητοποιούνται με φιλγραστίμη

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

Σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία

Αριθμός κυττάρων αίματος

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται στενά, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με φιλγραστίμη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην ενδιάμεση διακοπή ή στην ελάττωση της δόσης της φιλγραστίμης σε ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία, δηλαδή αιμοπετάλια που είναι συνεχώς $< 100.000/\text{mm}^3$.

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

Εξέλιξη σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά τη διάγνωση σοβαρών χρόνιων ουδετεροπενιών, ώστε να διαχωρίζονται από άλλες 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 σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία 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 επιλοκές της ασθένειας και η συσχέτισή 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. Εάν ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία εμφανίσουν μη φυσιολογική κυτταρογενετική λειτουργία, θα πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά οι κίνδυνοι και τα οφέλη της συνέχισης της θεραπείας με τη φιλγραστίμη· η φιλγραστίμη θα πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστεί μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία. Είναι προς το παρόν ασαφές εάν μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία θα προδιέθετε τους ασθενείς σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή σε λευχαιμική εκτροπή. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες) μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

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

Η διόγκωση του σπλήνα αποτελεί μία άμεση επίδραση της αγωγής με φιλγραστίμη. Στο 31% των ασθενών που έλαβαν μέρος σε μελέτες αναφέρθηκε ότι παρουσίασαν ψηλαφίσιμη σπληνομεγαλία. Σε πρώιμα στάδια της θεραπείας με φιλγραστίμη εμφανίστηκαν αυξήσεις στον όγκο, μετρήσιμες ακτινογραφικά, οι οποίες έτειναν να σταθεροποιηθούν. Παρατηρήθηκε ότι οι μειώσεις των δόσεων έτειναν να επιβραδύνουν ή να σταματούν την εξέλιξη της διόγκωσης του σπλήνα και σε 3% των ασθενών χρειάστηκε σπληνεκτομή. Οι διαστάσεις του σπλήνα θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Οι κοιλιακές ψηλαφήσεις θα πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να ανιχνεύονται οι μη φυσιολογικές αυξήσεις του όγκου του σπλήνα.

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών εμφανίστηκε αιματοουρία/πρωτεϊνουρία. Θα πρέπει να γίνονται συστηματικές αναλύσεις ούρων ώστε να ελεγχθεί αυτό το ενδεχόμενο.

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

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/ημέρα (300 μg/ημέρα) φιλγραστίμης, μπορεί να υπάρξουν μεγάλες διακυμάνσεις του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων των ασθενών σε σχέση με το χρόνο. Για να υπολογιστεί ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ενός ασθενούς στο κατώτερο σημείο ή ναδίρ, συνιστάται να λαμβάνονται δείγματα αίματος για μέτρηση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων ακριβώς πριν από κάθε προγραμματισμένη χορήγηση δόσης φιλγραστίμης.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων

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

Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

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

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες, ειδικά διάμεση πνευμονία μετά από χορήγηση G-CSF (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχα, πυρετού και δύσπνοιας σε συνδυασμό με ακτινογραφικά ευρήματα πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να είναι πρώιμα σημεία συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Σε αυτές τις περιπτώσεις η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται και να δίδεται κατάλληλη θεραπεία.

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.

Σε άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν αναφερθεί δρεπανοκυτταρικές κρίσεις, σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες, με τη χρήση φιλγραστίμης. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν μελετούν το ενδεχόμενο χρήσης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και αυτό θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση των δυνητικών κινδύνων και οφελών.

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

Έκδοχα

Το Zarzio περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Με σκοπό να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), η εμπορική ονομασία του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται σαφώς στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.

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-φθοριοουρακίλη 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 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φιλγραστίμης σε έγκυες γυναίκες. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία στις οποίες τεκμηριώνεται δίοδος της φιλγραστίμης μέσω του πλακούντα σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια ότι η φιλγραστίμη είναι τερατογόνος. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύων στα κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν όμως δυσμορφίες.

Κατά την εγκυμοσύνη, πρέπει να σταθμίζεται ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο από τη χρήση φιλγραστίμης έναντι του αναμενόμενου θεραπευτικού οφέλους.

Δεν είναι γνωστό εάν η φιλγραστίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, γι' αυτό δε συνιστάται η χρήση της σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η φιλγραστίμη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην φιλγραστίμη είναι ήπιο έως μέτριο μυοσκελετικό άλγος που εμφανίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 10% των ασθενών. Το μυοσκελετικό άλγος συνήθως ελέγχεται με κοινά αναλγητικά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθούν έχουν καταταχθεί ως προς τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες των συχνοτήτων ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες:	Αντιδράσεις αλλεργικού τύπου*, περιλαμβανομένης αναφυλαξίας, δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Υπόταση (παροδική)
Σπάνιες:	Αγγειακές διαταραχές* περιλαμβανομένης φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχές όγκου υγρών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικό οίδημα*, διάμεση πνευμονία*, πνευμονικές διηθήσεις*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Sweet*, δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυοσκελετικό άλγος (ήπιο ή μέτριο)
Συχνές:	Μυοσκελετικό άλγος (σοβαρό)
Πολύ σπάνιες:	Έξαρση ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ σπάνιες:	Διαταραχές σύρσης (κυρίως δυσουρία)
Έρευνες	

Πολύ συχνές:	Αλκαλική φωσφατάση αίματος, γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), γ-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT) και ουρικό οξύ αίματος αυξημένα (αναστρέψιμες, δοσοεξαρτώμενες, ήπιας ή μέτριας έντασης)
--------------	---

* Βλέπε παρακάτω

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε υγιείς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Σοβαρή αλλεργική αντίδραση: αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, κνίδωση, εξάνθημα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Λευκοκυττάρωση (WBC > 50 x 10⁹/l), θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100 x 10⁹/l, παροδική)

Συχνές: Σπληνομεγαλία (γενικά ασυμπτωματική, επίσης σε ασθενείς)

Όχι συχνές: Διαταραχές σπλήνα

Πολύ σπάνιες: Ρήξη σπλήνα (επίσης σε ασθενείς)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Αιμόπτυση*, πνευμονική αιμορραγία*, πνευμονικές διηθήσεις*, δύσπνοια*, υποξία*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές: Μυοσκελετικό άλγος (ήπιο έως μέτριο, παροδικό)

Όχι συχνές: Ρευματοειδής αρθρίτιδα και εξάρσεις αρθρικών συμπτωμάτων

Έρευνες

Συχνές: Αλκαλική φωσφατάση αίματος και LDH αυξημένες (παροδική, ελάσσων)

Όχι συχνές: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και ουρικό οξύ αίματος αυξημένα (παροδική, ελάσσων)

* βλ. παρακάτω

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία

Διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, σπληνομεγαλία (ενδέχεται να είναι προοδευτική σε μια μειονότητα περιπτώσεων)
Συχνές:	Θρομβοπενία
Όχι συχνές:	Διαταραχές σπλήνα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές:	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Δερματική αγγειίτιδα (κατά τη μακροχρόνια χρήση), αλωπεκία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Γενικό μυοσκελετικό άλγος, άλγος οστών
Συχνές:	Οστεοπόρωση, αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Αιματουρία, πρωτεϊνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Αλκαλική φωσφατάση αίματος, LDH και ουρικό οξύ αίματος αυξημένα (παροδικές), γλυκόζη αίματος ελαττωμένη (παροδική, ήπια)

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με HIV

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Διαταραχές σπλήνα, σπληνομεγαλία*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυοσκελετικό άλγος (ήπιο έως μέτριο)

* Βλέπε παρακάτω

Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η φιλγραστίμη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ίδια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη/χημειοθεραπεία και εικονικό φάρμακο/χημειοθεραπεία περιελάμβαναν ναυτία και έμετο, αλωπεκία, διάρροια, κόπωση, ανορεξία, βλεννογονίτιδα, κεφαλαλγία, βήχα, δερματικό εξάνθημα, θωρακικό άλγος, γενικευμένη αδυναμία, φαρυγγίτιδα, δυσκοιλιότητα και ακαθόριστο άλγος.

Αλλεργικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες θεραπείες σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη. 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.

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

Έχουν αναφερθεί αγγειακές διαταραχές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση αυτόλογου μυελού των οστών. Δεν έχει αποδειχθεί αιτιώδη συσχέτιση με τη φιλγραστίμη.

Σε μερικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες με έκβαση αναπνευστική ανεπάρκεια, ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες. Σε υγιείς δότες, πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία, πνευμονικές διηθήσεις, δύσπνοια και υποξία) αναφέρθηκαν πολύ σπάνια στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί περιστασιακά η εμφάνιση του συνδρόμου Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) σε ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο, καθώς ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών έπασχε από λευχαιμία, μία κατάσταση που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με το σύνδρομο Sweet, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιώδης συσχέτιση με τη φιλγραστίμη.

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικής κρίσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητά της είναι άγνωστη.

Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της ουρικής αρθρίτιδας (ψευδο-ουρική αρθρίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη.

Σε όλες τις περιπτώσεις διόγκωσης σπλήνα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια κατά την κλινική εξέταση και η κλινική πορεία ήταν καλοήθης· σε κανέναν ασθενή δεν έγινε διάγνωση υπερσπληνισμού και κανείς δεν υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή. Καθώς η διόγκωση σπλήνα είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και είναι παρούσα σε ποικίλους βαθμούς στους περισσότερους ασθενείς με AIDS, η συσχέτιση με τη θεραπεία με φιλγραστίμη είναι ασαφής.

Ανοσογονικότητα

Σε τέσσερις κλινικές μελέτες, κανένας από τους υγιείς εθελοντές ή τους ασθενείς με καρκίνο δεν ανέπτυξε αντι-rhG-CSF αντισώματα (ούτε δεσμευτικά ούτε αδρανοποιητικά) κατά την αγωγή με το Zarzio.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας από φιλγραστίμη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA02

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 Zarzio που περιέχει r-metHuG-CSF (φιλγραστίμη) προκαλεί σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα μέσα σε 24 ώρες, με μικρή αύξηση των μονοκυττάρων. Σε

ορισμένους ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία η φιλγραστίμη μπορεί επίσης να επάγει μία μικρή αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων και βασεοφίλων σε σχέση με την αρχική τιμή· σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υπάρχει ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία πριν από την έναρξη της αγωγής. Η αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων είναι δόσοεξαρτώμενη στις συνιστώμενες δόσεις. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε ανταπόκριση προς τη φιλγραστίμη εμφανίζουν φυσιολογική ή αυξημένη λειτουργία όπως προκύπτει από δοκιμές χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Μετά το πέρας της θεραπείας με φιλγραστίμη, ο αριθμός των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων μειώνεται κατά 50% μέσα σε 1 - 2 ημέρες, και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 - 7 ημέρες. Όπως και άλλοι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο παράγοντας G-CSF έχει διεγερτικές ιδιότητες επί των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία έχουν ειδικούς υποδοχείς για τον G-CSF. Έτσι, ο G-CSF έχει αποδειχθεί ότι επάγει τις λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων που σχετίζονται με την αγγειογένεση. Επιπλέον, ο G-CSF έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την μετανάστευση των ουδετερόφιλων διαμέσου του αγγειακού ενδοθηλίου.

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, τη χρήση αντιβιοτικών και τη νοσηλεία στο νοσοκομείο μετά από χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή τη μυελοαφανιστική θεραπεία που ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η επίπτωση πυρετού και τεκμηριωμένων λοιμώξεων δε μειώθηκε σε καμία ομάδα. Η διάρκεια του πυρετού δε μειώθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυελοαφανιστική θεραπεία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

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

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.

Σχετικός Κίνδυνος (95% CI) για GvHD και TRM					
Μετά από θεραπεία με G-CSF ύστερα από μεταμόσχευση μυελού των οστών					
Δημοσίευση	Περίοδος μελέτης	N	Οξεία GvHD Βαθμού II - IV	Χρόνια GvHD	TRM
Μετα-ανάλυση (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Ευρωπαϊκή					

Αναδρομική Μελέτη (2004)	1992 - 2002 ^β	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 ^β	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

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

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

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

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

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.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε παιδιά ή ενήλικες με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (σοβαρή συγγενής, κυκλική και ιδιοπαθής ουδετεροπενία) επάγει συνεχή αύξηση των ACN 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 αντιιικών ή/και άλλων μυελοκατασταλτικών θεραπειών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν φιλγραστίμη εμφανίζουν αύξηση της αντιγραφής του HIV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, διασταυρούμενες μελέτες εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων σε 146 υγιείς εθελοντές κατέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Zarzio ήταν συγκρίσιμες με εκείνες του προϊόντος αναφοράς μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Αποβολή

Η αποβολή της φιλγραστίμης είναι μη γραμμική σε σχέση με τη δόση, και η κάθαρση ορού μειώνεται με την αύξηση της δόσης. Η φιλγραστίμη φαίνεται να αποβάλλεται κυρίως με

κάθαρση μέσω των ουδετεροφίλων, που σε υψηλότερες δόσεις υφίσταται κορεσμό. Ωστόσο, η κάθαρση ορού αυξάνεται με επαναλαμβανόμενες δόσεις, ενώ ο αριθμός των ουδετερόφιλων αυξάνεται. Ο διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής ορού της φιλγραστίμης μετά από εφάπαξ υποδόριες δόσεις κυμάνθηκε από 2,7 ώρες (1,0 MU/kg, 10 μg/kg) έως 5,7 ώρες (0,25 MU/kg, 2,5 μg/kg) και παρατάθηκε έπειτα από 7 ημέρες χορήγησης σε 8,5 - 14 ώρες, αντίστοιχα.

Συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για χρονική περίοδο μέχρι 28 ημερών, σε ασθενείς σε ανάκαμψη μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν κατέδειξε ενδείξεις συσσώρευσης του φαρμάκου και συγκρίσιμη ημίσεια ζωή απέκκρισης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν προκλινικά στοιχεία σημαντικά για τον θεράποντα ιατρό, επιπρόσθετα των στοιχείων που έχουν ήδη αναφερθεί σε άλλες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλουταμικό οξύ
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80
Ύδρω για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Zarzio δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

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

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

6.3 Διάρκεια ζωής

36 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 σε ψυγείο (2°C - 8°C).

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

Κατά τη διάρκεια ζωής του και με σκοπό την περιπατητική χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το προϊόν από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει στη θερμοκρασία δωματίου (όχι επάνω από 25°C) για μια ενιαία περίοδο έως 72 ωρών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να ξαναμπει στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 3, 5 ή 10 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

Αραίωση πριν από τη χορήγηση (προαιρετική)

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

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

Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις < 1,5 MU/ml (15 µg/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 (Ph.Eur) 200 mg/ml (20%).

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

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

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

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που δε φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Χορηγήστε τη δόση ακολουθώντας το σύνθηρες πρωτόκολλο.

Απόρριψη

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/495/005
EU/1/08/495/006
EU/1/08/495/007
EU/1/08/495/008
EU/1/08/495/013
EU/1/08/495/014
EU/1/08/495/015
EU/1/08/495/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

06/02/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.