

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

GRANOCYTE 34 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

GRANOCYTE 34 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Λενογραστίμη* (rHuG-CSF) 13,4 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (αντιστοιχούν σε 105 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση

Λενογραστίμη* (rHuG-CSF) 33,6 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (αντιστοιχούν σε 263 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση

* Παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυσμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO).

Έκδοχα με γνωστή δράση: Φαινυλαλανίνη

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

- Λευκή κόνις
- Διαλύτης: καθαρό, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Granocyte ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 2 ετών για:

- Τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας στους ασθενείς (με μη μυελογενή κακοήθεια) που υποβάλλονται σε μυελοτοξική θεραπεία, η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT), και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου για παρατεταμένη βαριά ουδετεροπενία.
- Τη μείωση της διάρκειας της βαριάς ουδετεροπενίας και των συνακόλουθων επιπλοκών της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η οποία συνοδεύεται από σημαντική συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας.
- Την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs), σε ασθενείς καθώς και σε υγιείς δότες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Το GRANOCYTE μπορεί να χορηγηθεί με υποδόρια ένεση ή με ενδοφλέβια έγχυση. Ιδιαίτεροι χειρισμοί του προϊόντος ή οδηγίες για την παρασκευή δίνονται στην παράγραφο 6.6.

Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε συνεργασία με ένα εξειδικευμένο ογκολογικό και/ή αιματολογικό κέντρο.

- Η συνιστώμενη δόση GRANOCYTE είναι 19,2 MIU (150 µg) ανά m² ημερησίως, θεραπευτικά ισοδύναμη με 0,64 MIU (5 µg) ανά kg ημερησίως, για τις εξής περιπτώσεις:
 - Μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών,
 - καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία,
 - κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος (PBPC) μετά από χημειοθεραπεία

Το GRANOCYTE 13 MIU/ml μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 0,7 m².

Το GRANOCYTE 34 MIU/ml μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 1,8 m².

Για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνο GRANOCYTE, η προτεινόμενη δόση είναι 1,28 MIU (10 µg) ανά kg ημερησίως.

Ενήλικες

- Σε μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών Το GRANOCYTE πρέπει να χορηγείται ημερησίως στη συνιστώμενη δοσολογία των 19,2 MIU (150 µg) ανά m² ημερησίως ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών αραιωμένο σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή ως υποδόρια ένεση. Η πρώτη δόση δεν θα πρέπει να χορηγηθεί μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση του μυελού των οστών. Η χορήγηση πρέπει να συνεχιστεί μέχρις ότου ξεπεραστεί η αναμενόμενη ελάχιστη τιμή (nadir) και ο αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει σε σταθερό επίπεδο συμβατό με διακοπή της αγωγής, με μέγιστο διάστημα θεραπείας 28 συνεχείς ημέρες, εάν χρειασθεί.

Αναμένεται ότι μέχρι τη 14η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, στο 50% των ασθενών θα έχει επιτευχθεί η επάνοδος των ουδετερόφιλων.

- Σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία Το GRANOCYTE πρέπει να χορηγείται καθημερινά στη συνιστώμενη δόση των 19,2 MIU (150 µg) ανά m² ημερησίως, ως υποδόρια ένεση. Η πρώτη δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται σε λιγότερο από 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (βλ. 4.4 και 4.5). Η ημερήσια χορήγηση GRANOCYTE πρέπει να συνεχισθεί μέχρις ότου ξεπεραστεί η αναμενόμενη ελάχιστη τιμή (nadir) και ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανέλθει σε σταθερό επίπεδο συμβατό με διακοπή της αγωγής, με μέγιστο διάστημα θεραπείας 28 συνεχείς ημέρες, εάν χρειασθεί.

Παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων μπορεί να εμφανισθεί μέσα στις πρώτες 2 ημέρες της θεραπείας. Όμως το GRANOCYTE δεν θα πρέπει να διακοπεί, εφόσον με τη συνέχιση της θεραπείας, καθώς η επόμενη ελάχιστη τιμή (nadir) εμφανίζεται συνήθως νωρίτερα και η επάνοδος επιτυγχάνεται ταχύτερα.

- Σε κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs)

Μετά από χημειοθεραπεία, το GRANOCYTE πρέπει να χορηγείται καθημερινά, στη συνιστώμενη δοσολογία των 19,2 MIU (150 µg) ανά m² επιφάνειας σώματος ημερησίως ως υποδόρια ένεση, αρχίζοντας μέσα σε 1 έως 5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, σύμφωνα με την χημειοθεραπευτική αγωγή που χορηγείται για την κινητοποίηση.

Το GRANOCYTE πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η λευκαφαίρεση πρέπει να πραγματοποιείται, μετά το ναδίρ, κατά την περίοδο αύξησης του αριθμού των λευκοκυττάρων ή μετά από μέτρηση του αριθμού των κυττάρων CD34⁺ στο αίμα με μια αξιόπιστη μέθοδο. Για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μια λευκαφαίρεση είναι συχνά αρκετή για τη συλλογή του ελάχιστου αποδεκτού αριθμού κυττάρων ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα ανά kg).

Όταν χορηγείται μόνο GRANOCYTE με σκοπό την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs), το GRANOCYTE θα πρέπει να χορηγείται καθημερινά στη συνιστώμενη δοσολογία των 1,28 MIU (10 µg) ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως ως υποδόρια ένεση για 4-6 ημέρες. Η λευκαφαίρεση θα πρέπει να πραγματοποιείται μεταξύ της 5ης και της 7ης ημέρας.

Για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία, μια λευκαφαίρεση είναι συχνά αρκετή για τη συλλογή του ελάχιστου αποδεκτού αριθμού κυττάρων ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα ανά kg).

Σε υγιείς δότες, ημερήσια δόση 10 µg/kg χορηγούμενη υποδορίως για 5-6 ημέρες, επιτρέπει τη συλλογή $\geq 3 \times 10^6$ /kg σωματικού βάρους CD34⁺ κυττάρων, με μια μόνο λευκαφαίρεση στο 83% των δοτών, και με δύο λευκαφαιρέσεις στο 97%.

Ηλικιωμένοι

Κλινικές δοκιμές με GRANOCYTE συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών, ηλικίας έως 70 ετών, αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες στους ηλικιωμένους και συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν ειδικές προτάσεις για τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δόση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών και στους εφήβους είναι η ίδια με των ενηλίκων όταν χρησιμοποιείται για να μειώσει τη διάρκεια της ουδετεροπενίας μετά από θεραπεία αφαίρεσης μυελού που ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή μετά από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος στη δόση των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Granocyte σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml πιθανώς να είναι η πιο κατάλληλη δοσολογία για χορήγηση σε παιδιά με επιφάνεια σώματος έως 0,7 m².

Το GRANOCYTE 34 MIU/ml μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 1,8 m².

4.3 Αντενδείξεις

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

Το GRANOCYTE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση της έκτασης της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από την καθιερωμένη δόση και τα καθιερωμένα δοσολογικά σχήματα, εφόσον το φάρμακο μπορεί να μειώσει τη μυελοτοξικότητα αλλά όχι τη συνολική τοξικότητα των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με:

- μυελογενή κακοήθεια πέραν της *de novo* οξείας μυελογενούς λευχαιμίας
- *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία, σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 55 ετών και/ή
- *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία με καλό κυτταρογενετικό προφίλ, δηλαδή t(8 ;21), t(15 ;17) και inv (16)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Κακοήθης κυτταρική ανάπτυξη

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να προάγει την ανάπτυξη των μυελικών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν σε ορισμένα μη μυελικά κύτταρα *in vitro*.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του GRANOCYTE σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία ή χρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις ενδείξεις. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται ώστε να διαφοροδιαγιγνώσκεται η φάση βλαστικής μεταμόρφωσης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Δεν έχει τεκμηριωθεί από κλινικές μελέτες αν το GRANOCYTE επηρεάζει την εξέλιξη του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου προς οξεία μυελογενή λευχαιμία. Η χρήση του σε οποιαδήποτε προ-κακοήθη κατάσταση του μυελού θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Επειδή ορισμένοι όγκοι με μη ειδικά χαρακτηριστικά μπορούν σε εξαιρετικές περιπτώσεις να εκφράσουν υποδοχέα G-CSF, απαιτείται προσοχή στην περίπτωση εμφάνισης μη αναμενόμενης αύξησης του όγκου που παρατηρείται ταυτόχρονα κατά τη θεραπεία με rHuG-CSF.

- Σε παιδιά με ΟΛΛ

Ένας αυξημένος κίνδυνος για δευτεροπαθή μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σχετιζόμενο με CSFs έχει αναφερθεί σε παιδιά με ΟΛΛ. Ένας συγκρίσιμος κίνδυνος έχει τεκμηριωθεί από μία συστηματική ανασκόπηση 25 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σε 12.804 ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους ή λεμφώματα, κίνδυνος, ωστόσο, χωρίς αρνητική επίδραση στη μακροχρόνια έκβαση των ενηλίκων που ερευνήθηκαν. Επομένως, το GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, ειδικά με ευνοϊκή μακροχρόνια πρόγνωση, μόνο μετά από προσεκτική στάθμιση των βραχυχρόνιων οφελών έναντι των μακροχρόνιων κινδύνων. Επομένως, το GRANOCYTE 34 εκατομμύρια IU/ml πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, ειδικά με ευνοϊκή μακροχρόνια πρόγνωση, μόνο μετά από προσεκτική στάθμιση των βραχυχρόνιων οφελών έναντι των μακροχρόνιων κινδύνων.

- Λευκοκυττάρωση

Αριθμός λευκοκυττάρων μεγαλύτερος από $50 \times 10^9/l$ δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τους 174 ασθενείς των κλινικών μελετών στους οποίους χορηγήθηκαν $5 \mu\text{g/kg/ημέρα}$ (0,64 million units/kg/ημέρα) μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $70 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτερος παρατηρήθηκε σε λιγότερο από το 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τους χορηγήθηκαν $5 \mu\text{g/kg/ημέρα}$ (0,64 million units/kg/ημέρα)

GRANOCYTE. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνδέονται άμεσα με αυτό το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Εν όψει των πιθανών κινδύνων που σχετίζονται με τη μεγάλη λευκοκυττάρωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GRANOCYTE.

Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων υπερβεί τα $50 \times 10^9/l$ μετά το αναμενόμενο nadir, η χορήγηση του GRANOCYTE θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Εάν κατά την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs), ο αριθμός λευκοκυττάρων ανέλθει σε τιμή $> 70 \times 10^9/l$, το GRANOCYTE θα πρέπει να διακοπεί.

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες**

Σπάνιες ($>0,01\%$ και $<0,1\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες και ειδικότερα διάμεση πνευμονία έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικίων των κοκκιοκυττάρων (G-CSFs).

Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδέχεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο.

Η εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων από τους πνεύμονες όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας, ίσως αποτελούν πρόδρομα σημεία συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS).

Η χορήγηση του GRANOCYTE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Σε δότες και ασθενείς, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία, διηθήσεις πνεύμονα, δύσπνοια και υποξία). Σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από το αναπνευστικό, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της αγωγής με το Granocyte και να παρασχεθεί κατάλληλη ιατρική φροντίδα.

- Σε μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται αναφορικά με την επάνοδο των αιμοπεταλίων, επειδή σε διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ο μέσος αριθμός των αιμοπεταλίων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το GRANOCYTE ήταν μικρότερος έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο ρόλος του GRANOCYTE στη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα της οξείας και χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή, δεν έχει προσδιορισθεί επακριβώς.

- Σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του GRANOCYTE δεν συνιστάται 24 ώρες πριν έως 24 ώρες μετά από το πέρας της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ασφάλεια χρήσης του GRANOCYTE με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που χαρακτηρίζονται από αθροιστική ή έντονη μυελοτοξικότητα έναντι της αιμοπεταλιακής σειράς (νιτροζουρία, μιτομυκίνη) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η χορήγηση του GRANOCYTE μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα αυτών των παραγόντων, ιδιαίτερα έναντι των αιμοπεταλίων.

- **Κίνδυνοι σε περιπτώσεις χορήγησης αυξημένων δόσεων χημειοθεραπείας**

Δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANOCYTE στα πλαίσια εντατικής χημειοθεραπείας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με σκοπό τη μείωση του χρόνου μεταξύ των κύκλων της χημειοθεραπείας, πέρα από τα καθιερωμένα όρια και/ ή την αύξηση των χημειοθεραπευτικών δόσεων. Σε κλινική μελέτη φάσης II εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας με GRANOCYTE, διαπιστώθηκε ότι η μη μυελογενής τοξικότητα αποτέλεσε περιοριστικό παράγοντα.

- Ειδικές προφυλάξεις κατά την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs)

Επιλογή της μεθόδου ενεργοποίησης

Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με την ίδια ομάδα ασθενών έδειξαν ότι η κινητοποίηση των PBPC, όπως αυτή μετρήθηκε στο ίδιο εργαστήριο, ήταν μεγαλύτερη όταν το GRANOCYTE χορηγήθηκε μετά από χημειοθεραπεία από ότι όταν χορηγήθηκε μόνο του. Ωστόσο, η επιλογή μεταξύ των δύο μεθόδων κινητοποίησης πρέπει να γίνεται σε συσχέτιση με τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για κάθε ασθενή.

Προηγούμενη έκθεση σε ακτινοθεραπεία και/ή κυτταροτοξικούς παράγοντες

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε έντονη μυελοκατασταλτική θεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, είναι πιθανόν να μην παρουσιάσουν επαρκή κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ώστε να επιτευχθεί συλλογή του ελάχιστου αποδεκτού αριθμού κυττάρων ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα ανά kg) και επομένως επαρκής αιματολογική ανάκαμψη.

Το πρόγραμμα μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος πρέπει να καθορίζεται στην αρχή της θεραπείας του ασθενούς και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον αριθμό των PBPC που κινητοποιούνται πριν από τη χορήγηση αυξημένης δόσης χημειοθεραπείας. Εάν οι τιμές είναι χαμηλές, το πρόγραμμα μεταμόσχευσης PBPC πρέπει να αντικατασταθεί από άλλες μορφές θεραπείας.

Προσδιορισμός των τιμών αρχέγονων κυττάρων

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού των αρχέγονων κυττάρων καθώς τα αποτελέσματα από την ανάλυση κυτταρομετρίας ροής των κυττάρων CD34⁺ ποικίλλουν μεταξύ εργαστηρίων.

Ο ελάχιστος αποδεκτός αριθμός συλλογής CD34⁺ κυττάρων δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Η συνιστώμενη ως ελάχιστη τιμή $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους, στηρίζεται στη δημοσιευμένη εμπειρία ώστε να επιτευχθεί επαρκής αιματολογική ανάκαμψη. Τιμές υψηλότερες από $\geq 2,0 \times 10^6$ κύτταρα CD34⁺ ανά kg σωματικού βάρους συνδέονται με ταχύτερη ανάκαμψη, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, ενώ χαμηλότερες τιμές οδηγούν σε βραδύτερη ανάκαμψη.

- Σε υγιείς δότες

Η κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs), η οποία αποτελεί μια διαδικασία χωρίς άμεση ωφέλεια για τα υγιή άτομα, πρέπει να κρίνεται με βάση τις κείμενες τοπικές διατάξεις, ως επί μεταμοσχεύσεως μυελού των οστών, εφόσον υπάρχουν.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του GRANOCYTE δεν έχουν αξιολογηθεί σε δότες ηλικίας άνω των 60 ετών, επομένως δεν συνιστάται η διαδικασία. Βάσει ορισμένων τοπικών κανονισμών και ελλείψει μελετών, ανήλικοι δότες δεν θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι δότες.

Η διαδικασία κινητοποίησης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs) θα πρέπει να εξετάζεται στις περιπτώσεις δοτών οι οποίοι πληρούν τα συνήθη κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια επιλογής για δωρεά μυελού των οστών, ειδικά τις φυσιολογικές αιματολογικές τιμές.

Σημαντικού βαθμού λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $\geq 50 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 24% των ατόμων που μελετήθηκαν.

Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$) σχετιζόμενη με τη λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε στο 42% των δοτών που μελετήθηκαν και τιμές $< 50 \times 10^9/l$ παρατηρήθηκαν σποραδικά μετά τη λευκαφαίρεση χωρίς σχετικές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα. Επομένως, λευκαφαίρεση δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται σε δότες οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ή πάσχουν από διαταραχές της αιμόστασης. Εάν απαιτούνται περισσότερες της μιας λευκαφαιρέσεις, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους δότες που έχουν πριν από τη λευκαφαίρεση αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$. Γενικά, δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται λευκαφαίρεση εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 75 \times 10^9/l$.

Καθετηριασμός κεντρικής φλέβας θα πρέπει να αποφεύγεται ει δυνατόν, ενώ θα πρέπει να δίνεται σημασία στη δυνατότητα πρόσβασης στις φλέβες κατά την επιλογή των δοτών.

Παροδικές κυτταρογενετικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε υγιείς δότες μετά τη χρήση ενός G-CSF. Η σημασία των αλλαγών αυτών είναι άγνωστη.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας των δοτών βρίσκεται σε εξέλιξη. Εντούτοις, ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθους μυελικού κλώνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το κέντρο αφαίρεσης συνιστάται να διατηρεί ένα συστηματικό αρχείο και να παρακολουθεί τους δότες των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για τουλάχιστον 10 χρόνια για να διασφαλίσει την παρακολούθηση της μακροχρόνιας ασφάλειας.

- Στους δέκτες αλλογενών αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος μετά από κινητοποίηση με GRANOCYTE

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων μπορεί να συνδέεται με αύξηση του κινδύνου χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft Versus Host Disease) και τα μακροχρόνια δεδομένα της εγκατάστασης και καλής λειτουργίας του μοσχεύματος είναι σποραδικά.

- Άλλες ειδικές προφυλάξεις
Στους ασθενείς με σοβαρή βλάβη της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANOCYTE.

Σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένο αριθμό προγονικών μυελικών κυττάρων (π.χ. λόγω προηγούμενης εντατικής ακτινοθεραπείας/χημειοθεραπείας), η ανταπόκριση των ουδετερόφιλων μειώνεται ορισμένες φορές και η ασφάλεια του GRANOCYTE δεν έχει διαπιστωθεί.

Συχνά αλλά γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και πολύ σπάνιες περιπτώσεις ρήξης σπληνός αναφέρθηκαν είτε σε υγιείς δότες, είτε σε ασθενείς μετά από τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSFs). Γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά το μέγεθος του σπληνός (π.χ. κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση για ρήξη σπληνός όταν αναφέρεται άλγος στο αριστερό άνω μέρος της κοιλίας ή στην κορυφή του ώμου.

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση G-CSF και χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Η λενογραφαστίμη πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς αναπτύξουν συμπτώματα του συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών και θα πρέπει να δίνεται κατάλληλη συμπτωματική θεραπευτική αγωγή, η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει ανάγκη για φροντίδα στην εντατική (βλ. παράγραφο 4.8).

Κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ενδέχεται να συσχετίζεται με τη χρήση της λενογραφαστίμης σε ασθενείς με ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Επομένως, οι

ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν το Granocyte σε ασθενείς με ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Σπειραματονεφρίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς και δότες που έλαβαν λενογραστίμη. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή του G-CSF. Συνιστάται παρακολούθηση με ανάλυση ούρων.

Το GRANOCYTE περιέχει φαινυλαλανίνη, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία.

Η σύνθεση του ακραίου πώματος της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ελαστικό κόμμι (λάτεξ), το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με προδιάθεση.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εξαιτίας της ευαισθησίας των ταχέως διαιρουμένων μυελικών κυττάρων έναντι της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η χορήγηση GRANOCYTE δεν συνιστάται 24 ώρες πριν έως 24 ώρες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες θα πρέπει να διερευνηθούν με περαιτέρω κλινικές μελέτες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της λενογραστίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το GRANOCYTE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η λενογραστίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η έκκριση της λενογραστίμης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το GRANOCYTE.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά, στους έφηβους και στους ενήλικες είναι συγκρίσιμο.

- Στη μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών

Σε διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το GRANOCYTE ήταν μικρότερος έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο χωρίς να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες σχετίζονται με απώλεια αίματος και ο μέσος αριθμός ημερών μετά από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών μέχρι την τελευταία μετάγγιση αιμοπεταλίων ήταν όμοιος και στις δύο ομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

- Στη μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών και σε ουδετεροπενία προκαλούμενη από χημειοθεραπεία

Κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (15%) ήταν οι ίδιες για τους ασθενείς που έλαβαν GRANOCYTE με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ήταν εκείνες οι οποίες συνήθως συναντώνται σε θεραπείες προετοιμασίας και εκείνες που παρατηρούνται σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοίμωξη/φλεγμονώδης διαταραχή της στοματικής κοιλότητας, σηψαιμία και λοίμωξη, πυρετός, διάρροια, κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, εξάνθημα, αλωπεκία, και κεφαλαλγία.

- Στην κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs) σε υγιείς δότες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και ήπιες ως μέτριας βαρύτητας: άλγος, οστικός πόνος, οσφυαλγία, εξασθένιση, πυρετός, κεφαλαλγία και ναυτία, αυξημένη ALAT, ASAT, αλκαλική φωσφατάση αίματος και LDH.

Θρομβοπενία και λευκοκυττάρωση που σχετίζονται με την αφαίρεση παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 42% και 24% αντίστοιχα σε άτομα που συμμετείχαν σε μελέτη.

Έχουν αναφερθεί συχνές αλλά γενικά ασυμπτωματικές περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και πολύ σπάνιες περιπτώσεις ρήξης του σπλήνα.

Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την πρώτη υποδόρια χορήγηση της λενογραστίμης.

- Απειλητική για τη ζωή Ανεπιθύμητη Αντίδραση Φαρμάκου (ADR) που έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν η θεραπευτική αγωγή καθυστερήσει, έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$) μετά την κυκλοφορία του προϊόντος μετά από χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων, κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που απορρέει από κλινικές μελέτες και τα δεδομένα παρατήρησης μετά την κυκλοφορία. Πολύ συχνές ($\geq 10\%$)· συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη LDH					

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυττάρωση Θρομβοπενία	Διογκωμένος σπλήνας			Ρήξη σπλήνα ⁵	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Εξασθένηση					
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ⁶	Αορτίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Αιμόπτυση ⁽⁸⁾	Πνευμονικό οίδημα Διάμεση πνευμονία ⁽³⁾ Πνευμονικές διηθήσεις Πνευμονική ή ίνωση, Πνευμονική αιμορραγία ⁽⁸⁾		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Δερματική ή αγγειίτιδα Σύνδρομο Sweet ⁴ Οζώδες ερύθημα Γαγγραινώδες πυόδερμα Σύνδρομο Lyell	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος ⁷	Άλγος ¹⁾				

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						Σπειραματο νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση της θέσης ένεσης				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αλλεργική ή αντίδραση Αναφυλακτική καταπληξία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες ASAT/ALAT ² Αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση				

1/ Ο κίνδυνος εμφάνισης άλγους αυξάνεται στους ασθενείς με υψηλές τιμές λευκοκυττάρων, ειδικά όταν αυτά είναι $\geq 50 \times 10^9/l$.

2/ Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της ASAT και/ή ALAT. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας υποχώρησαν μετά τη διακοπή της λενογραστίνης.

3/ Κάποιες από τις αναφερόμενες περιπτώσεις αναπνευστικών διαταραχών έχουν καταλήξει σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οι οποίες πιθανόν να είναι θανατηφόρες.

4/ Σύνδρομο Sweet, οζώδες ερύθημα και γαγγραινώδες πυόδερμα περιγράφηκαν κυρίως σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, σε μία κατάσταση γνωστή για το συσχετισμό της με την ουδετεροφιλική δερμάτωση, αλλά επίσης και σε ουδετεροπενία μη σχετιζόμενη με κακοήθεια.

5/ Ρήξεις σπλήνα έχουν αναφερθεί τόσο σε υγιείς δότες όσο και σε ασθενείς που λαμβάνουν G-CSFs (βλ. παράγραφο 4.4)

6/ Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν υπάρξει αναφορές απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών (βλ. παράγραφο 4.4)

⁷ περιλαμβάνει οστικό πόνο, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία και πόνο στα άκρα

⁽⁸⁾ Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες έχουν αναφερθεί όπως δύσπνοια, υποξία ή αιμόπτυση, συμπεριλαμβανομένου πολύ σπάνια Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΟΑΔ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας του GRANOCYTE δεν έχουν ακόμη διαπιστωθεί (βλ. παράγραφο 5.3). Η διακοπή της θεραπείας με GRANOCYTE συνήθως οδηγεί σε ελάττωση κατά 50% των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων εντός 1-2 ημερών, με επάνοδο στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1-7 ημέρες.

Σε έναν από τους τρεις ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη δόση GRANOCYTE 40 μg/kg/ημέρα (5,12 MIU/kg/ημέρα) παρατηρήθηκε αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων περίπου $50 \times 10^9/l$ την 5η ημέρα της θεραπείας. Στους ανθρώπους δόσεις έως 40 μg/kg/ημέρα δεν συνδέθηκαν με τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από μυοσκελετικό άλγος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κυτταροκίνες, Κωδικός ATC: L03AA10

Η λενογραστίμη (rHuG-CSF) ανήκει στην ομάδα των κυτταροκινών, των βιολογικώς δραστικών πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των κυττάρων.

Μηχανισμός δράσης και Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο rHuG-CSF είναι ένας παράγοντας που διεγείρει τα πρόδρομα κύτταρα ουδετερόφιλων όπως δεικνύεται από την αύξηση του αριθμού των CFU-S και CFU-GM στο περιφερικό αίμα.

Το GRANOCYTE προκαλεί σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων του περιφερικού αίματος εντός 24 ωρών από τη χορήγηση.

Η αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων είναι δοσοεξαρτώμενη στην κλίμακα από 1-10 μg/kg/ημερησίως. Στη συνιστώμενη δοσολογία, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων προκαλεί ενίσχυση της απόκρισης των ουδετερόφιλων. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται λόγω χορήγησης του GRANOCYTE δείχνουν κανονική χημειοτακτική και φαγοκυτταρική λειτουργία. Όπως συμβαίνει με τους άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, ο G-CSF έχει παρουσιάσει την ιδιότητα να διεγείρει *in vitro* τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χρήση του GRANOCYTE σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και των σχετιζόμενων επιπλοκών της.

Η χρήση του GRANOCYTE, είτε αυτό χορηγείται μόνο είτε μετά από χημειοθεραπεία, κινητοποιεί τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Αυτά τα αυτόλογα αρχέγονα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBPCs), μπορούν να συλλεγούν και να εγχυθούν μετά από τη χορήγηση υψηλής δόσης χημειοθεραπείας, είτε σε αντικατάσταση είτε επιπρόσθετα της μεταμόσχευσης μυελού των οστών.

Τα PBPCs που έχουν επανεγχυθεί, όπως ελήφθησαν μετά από κινητοποίηση με GRANOCYTE, δείχθηκε ότι αποκατέστησαν την αιμοποίηση και μείωσαν το χρόνο αποδοχής του μοσχεύματος, οδηγώντας σε σημαντική ελάττωση των ημερών έως την ανεξάρτηση από μεταγγίσεις αιμοπεταλίων συγκριτικά με την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η συνολική ανάλυση των δεδομένων από 3 διπλές-τυφλές συγκριτικές έναντι εικονικού φαρμάκου κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε 861 ασθενείς (n= 411, ≥ 55 ετών) έδειξε ευνοϊκή αναλογία οφέλους/κινδύνου για τη χορήγηση της λενογραστίμης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συμβατική χημειοθεραπεία για *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία, εξαιρουμένης της ΟΜΛ με καλό κυτταρογενετικό προφίλ, δηλαδή t(8;21), t(15;17) και inv (16).

Το όφελος στην υποομάδα των ασθενών άνω των 55 ετών παρουσιάστηκε όσον αφορά στην επιτάχυνση της επανόδου των ουδετερόφιλων που προκάλεσε η λενογραστίμη, στην αύξηση του ποσοστού των ασθενών χωρίς επεισόδιο λοίμωξης, στην ελάττωση της διάρκειας της λοίμωξης, στη μείωση του χρόνου νοσηλείας και στην ελάττωση της διάρκειας της I.V. χορήγησης αντιβιοτικών. Εν τούτοις, αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα δεν συνδέθηκαν με ελάττωση στη συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων, ούτε με μείωση της θνητότητας που συνδέεται με τις λοιμώξεις.

Τα δεδομένα, από μια διπλή-τυφλή συγκριτική έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη που διεξήχθη σε 446 ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ, έδειξαν ότι στην υποομάδα των 99 ασθενών με καλό κυτταρογενετικό προφίλ, η ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση ήταν σημαντικά μικρότερη στο σκέλος της λενογραστίμης από ότι σε εκείνο του εικονικού φαρμάκου και υπήρξε τάση προς χαμηλότερη συνολική επιβίωση στο σκέλος της λενογραστίμης σε σύγκριση με τα δεδομένα σε υποομάδες ασθενών χωρίς καλό κυτταρογενετικό προφίλ.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και Κατανομή

Η φαρμακοκινητική του GRANOCYTE είναι δοδο- και χρονο-εξαρτώμενη.

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση (ενδοφλεβίως και υποδορίως) η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (αμέσως μετά την ενδοφλέβια έγχυση ή την υποδόρια ένεση) είναι ανάλογη με τη χορηγούμενη δόση. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση GRANOCYTE, και από τις δύο οδούς, δεν έδωσε ενδείξεις αθροίσεως του φαρμάκου.

Στη συνιστώμενη δόση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του GRANOCYTE είναι 30%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd) είναι περίπου 1 l/kg σωματικού βάρους και ο μέσος χρόνος παραμονής (mean residence time) είναι περίπου 7 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση.

Αποβολή

Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας απομάκρυνσης από ορό του GRANOCYTE (sc οδός είναι περίπου 3-4 ώρες, στη σταθεροποιημένη κατάσταση (επαναλαμβανόμενη χορήγηση) και είναι βραχύτερος (1-1,5 ώρες) μετά από επαναλαμβανόμενη i.v. έγχυση.

Η κάθαρση του rHuG-CSF από το πλάσμα τριπλασιάζεται (από 50 σε 150 ml/min) κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων υποδόριων χορηγήσεων. Λιγότερο από το 1% της λενογραστίμης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα και θεωρείται ότι κυρίως αυτό μεταβολίζεται σε πεπτίδια. Κατά τη διάρκεια πολλαπλής υποδόριας χορήγησης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λενογραστίμης στον ορό είναι περίπου 100 pg/ml/kg σωματικού βάρους για τη συνιστώμενη δοσολογία. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ χορηγούμενης δόσης και συγκέντρωσης του GRANOCYTE στον ορό,

καθώς και μεταξύ της ανταπόκρισης των ουδετερόφιλων και της συνολικής ποσότητας της λευκογραστίμης που ανευρίσκεται στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα, μελέτες οξείας τοξικότητας (σε ποντίκια δόσεις μέχρι 1000 μg/kg/ημέρα) και υποξείας τοξικότητας (σε πιθήκους δόσεις μέχρι 100 μg/kg/ημέρα) έδειξαν ότι η επίδραση της υπερδοσολογίας περιοριζόταν σε αρκετά μεγάλη και αναστρέψιμη φαρμακολογική δράση. Από μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι το GRANOCYTE είναι τερατογόνο. Αυξημένο ποσοστό αποβολής εμβρύων παρατηρήθηκε σε κουνέλια αλλά δεν εντοπίστηκε δυσμορφία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις
Αργινίνη
Φαινυλαλανίνη
Μεθειονίνη
Μαννιτόλη (E421)
Πολυσορβικό 20
Αραιό υδροχλωρικό οξύ (για την ρύθμιση του pH)

Διαλύτης
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Μετά την ανασύσταση ή αραιώση συνιστάται η άμεση χρήση. Ωστόσο, η σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου/αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδείχθηκε για 24 ώρες στους +2°C - +8°C (στο ψυγείο).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Μην καταψύχετε.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση/αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

105 μg σκόνης σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βουτύλιο τύπου I) + 1 ml διαλύτη σε φύσιγγα (γυαλί τύπου I)·- συσκευασίες του 1 ή των 5.

263 μg σκόνης σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βουτύλιο τύπου I) + 1 ml διαλύτη σε φύσιγγα (γυαλί τύπου I)·- συσκευασίες του 1 ή των 5.

ή

105 μg σκόνης σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βουτύλιο τύπου I) + 1 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ακραίο πώμα [που περιέχει ελαστικό κόμμι (λάτεξ)] + 2 βελόνες (19G και 26G)·- συσκευασίες του 1 ή των 5.

263 μg σκόνης σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βουτύλιο τύπου I) + 1 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ακραίο πώμα [που περιέχει ελαστικό κόμμι (λάτεξ)] + 2 βελόνες (19G και 26G)·- συσκευασίες του 1 ή των 5.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Οδηγίες για την παρασκευή

Τα φιαλίδια GRANOCYTE προορίζονται για χρήση μιας δόσης.

Το GRANOCYTE πρέπει να ανασυσταθεί πριν από την υποδόρια ή την ενδοφλέβια χορήγηση.

Παρασκευή του ανασυσταμένου διαλύματος GRANOCYTE

Χρησιμοποιώντας μια διαβαθμισμένη σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο όλο το περιεχόμενο μιας αμπούλας διαλύτη για το GRANOCYTE. Εισάγετε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο GRANOCYTE.

Χρησιμοποιώντας τη βελόνα 19G που παρέχεται στη συσκευασία και την αναλώσιμη, έτοιμη για χρήση, προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη για το GRANOCYTE, προσθέστε με άσηπτο τρόπο όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας του διαλύτη για το GRANOCYTE στο φιαλίδιο του GRANOCYTE.

Ανακινήστε ελαφρά μέχρις ότου το προϊόν διαλυθεί πλήρως. Μην το ανακινήσετε δυνατά.

Το ανασυσταμένο παρεντερικό διάλυμα εμφανίζεται διαυγές και ελεύθερο από σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή. Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου/διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Παρασκευή για την υποδόρια χορήγηση

Παρασκευάστε ένα ανασυσταμένο διάλυμα GRANOCYTE όπως περιγράφεται παραπάνω.

Κρατώντας τη βελόνα και τη σύριγγα προσαρμοσμένη στο φιαλίδιο, αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο. Αντικαταστήστε τη βελόνα που χρησιμοποιήθηκε για την ανασύσταση και προσαρμόστε στη σύριγγα την απαραίτητη βελόνα για την υποδόρια ένεση.

Κρατώντας τη βελόνα 19G και τη σύριγγα προσαρμοσμένη στο φιαλίδιο, αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο. Αντικαταστήστε τη βελόνα που χρησιμοποιήθηκε για την ανασύσταση και προσαρμόστε στη σύριγγα τη βελόνα 26G που παρέχεται για την υποδόρια ένεση.

Χορηγήστε αμέσως με υποδόρια ένεση (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για τις απαιτήσεις της χορήγησης).

Παρασκευή του διαλύματος για έγχυση για την ενδοφλέβια χορήγηση

Στην περίπτωση ενδοφλέβιας χρήσης, το GRANOCYTE πρέπει να αραιωθεί μετά την ανασύσταση.

Παρασκευάστε ένα ανασυσταμένο διάλυμα GRANOCYTE όπως περιγράφεται παραπάνω.

Κρατώντας τη βελόνα και τη σύριγγα προσαρμοσμένη στο φιαλίδιο, αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο.

Αραιώστε το ανασυσταμένο διάλυμα GRANOCYTE μέχρι την απαιτούμενη συγκέντρωση με ένεση του απαιτούμενου όγκου είτε σε 0,9% χλωριούχο νάτριο είτε σε 5% διάλυμα δεξτρόζης.

Χορηγήστε ενδοφλεβίως (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για τις απαιτήσεις της χορήγησης).

Το GRANOCYTE είναι συμβατό με τα υλικά χορήγησης που χρησιμοποιούνται συνήθως για ένεση όταν αραιωθεί είτε σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (περιέκτες από πολυβινυλχλωρίδιο και γυάλινες φιάλες), είτε σε διάλυμα δεξτρόζης 5% (γυάλινες φιάλες).

Αραίωση του GRANOCYTE 13 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,26 MIU/ml (2 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου GRANOCYTE 13 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε περισσότερο από 50 ml.

Αραίωση του GRANOCYTE 34 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,32 MIU/ml (2,5 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου GRANOCYTE 34 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε περισσότερο από 100 ml.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40555/15-6-2010

40554/15-6-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουνίου 2010

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Νοεμβρίου 1993

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουνίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

GRANOCYTE 34 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

Λενογραστίμη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Η ονομασία του φαρμάκου σας είναι Granocyte, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση (ονομάζεται Granocyte στο παρόν φύλλο οδηγιών). Το Granocyte περιέχει την φαρμακευτική ουσία λενογραστίμη. Ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται κυτταροκίνες.

Το Granocyte λειτουργεί βοηθώντας τον οργανισμό σας να παράγει περισσότερα από τα κύτταρα του αίματος που καταπολεμούν τις λοιμώξεις.

- Αυτά τα κύτταρα του αίματος παράγονται στον μυελό των οστών σας.
- Το Granocyte ωθεί τον μυελό των οστών σας να παράγει περισσότερα κύτταρα που ονομάζονται «αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα».
- Κατόπιν βοηθά αυτά τα νέα αιμοποιητικά κύτταρα να μετατραπούν σε πλήρως λειτουργικά κύτταρα του αίματος.
- Ειδικότερα, βοηθά στην παραγωγή περισσότερων λευκοκυττάρων που ονομάζονται ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Το Granocyte χρησιμοποιείται:

- **Μετά την θεραπεία για καρκίνο, εφόσον το επίπεδο των λευκοκυττάρων σας είναι πολύ χαμηλό (ονομάζεται «ουδετεροπενία»)**

Μερικές θεραπείες κατά του καρκίνου (ονομάζονται επίσης και «χημειοθεραπείες») επηρεάζουν τον μυελό των οστών. Αυτό μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας. Ειδικότερα επηρεάζει τα ουδετερόφιλα και αυτό ονομάζεται «ουδετεροπενία». Διαρκεί μέχρι ο οργανισμός σας

να είναι ικανός να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα. Όταν έχετε χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων είναι ευκολότερο να προσβληθείτε από λοιμώξεις. Αυτές μπορεί κάποιες φορές να είναι πολύ σοβαρές. Το Granocyte θα βοηθήσει στη μείωση του χρόνου κατά τον οποίο εμφανίζετε χαμηλά επίπεδα αυτών των κυττάρων. Αυτό το επιτυγχάνει ωθώντας τον οργανισμό σας να παράξει νέα λευκοκύτταρα.

- **Όταν χρειάζεστε να αυξήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά σας κύτταρα (ονομάζεται «κινητοποίηση»)**

Το Granocyte μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ωθήσει τον μυελό των οστών σας να παράγει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αυτό ονομάζεται «κινητοποίηση». Αυτό μπορεί να συμβεί μεμονωμένα ή πιθανόν μετά από χημειοθεραπεία. Αυτά τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα εξάγονται από το αίμα σας και συλλέγονται με την χρήση ειδικού μηχανήματος. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν κατόπιν να αποθηκευτούν και να δοθούν και πάλι σε εσάς με μετάγγιση.

- **Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων**

Εφόσον πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, πρώτα λαμβάνετε υψηλή δόση χημειοθεραπείας ή ολοσωματική ακτινοβολία. Αυτό γίνεται για να καταστραφούν τα ασθενή σας κύτταρα. Κατόπιν υποβάλλεστε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μέσω μετάγγισης αίματος. Θα χρειαστεί κάποιο χρονικό διάστημα έως ότου ο νέος μυελός των οστών σας να ξεκινήσει την παραγωγή νέων κυττάρων του αίματος (συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων). Το Granocyte θα βοηθήσει τον οργανισμό σας να επισπεύσει την ανάκτηση των νέων σας λευκοκυττάρων.

Όταν θέλετε να δωρήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά σας κύτταρα

Το Granocyte μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε υγιείς εθελοντές. Σε αυτή την περίπτωση ο μυελός των οστών ωθείται να παράξει επιπλέον αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αυτό ονομάζεται κινητοποίηση – βλέπε παραπάνω. Αυτοί οι υγιείς εθελοντές μπορούν κατόπιν να δωρήσουν αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα σε κάποιον που τα έχει ανάγκη.

Το Granocyte μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Granocyte

Μην πάρετε το Granocyte:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λενογραστίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Τα συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή στην αναπνοή, διόγκωση των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας.
- εάν έχετε κάτι που ονομάζεται «φαινυλκετονουρία»
- εάν έχετε έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «μυελογενής καρκίνος». Παρόλα αυτά, μπορείτε να πάρετε το Granocyte εάν έχετε πρόσφατα διαγνωστεί με «οξεία μυελογενή λευχαιμία» σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και εφόσον είστε πάνω από 55 ετών.
- εάν υποβάλεστε σε χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου την ίδια μέρα.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Granocyte.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είχατε ποτέ οποιαδήποτε ασθένεια, ειδικότερα αλλεργίες, λοιμώξεις, προβλήματα με το νεφρό ή το συκώτι
- εάν έχετε δρεπανοκυτταρική αναιμία ή στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, αφού το Granocyte ενδέχεται δυνητικά να προκαλέσει κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Granocyte, εάν:

- Εμφανίσετε πρήξιμο του προσώπου ή των αστραγάλων, αίμα στα ούρα ή ούρα καφέ

χρώματος ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο συχνά από ό,τι συνήθως
Εάν δεν είστε σίγουρος ότι αυτά σας αφορούν, μιλήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Granocyte.

Φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό) έχει αναφερθεί σπανίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς και σε υγιείς δότες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Ενημερώστε τον γιατρό σας στην περίπτωση που παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν εσείς ή το παιδί σας έχει έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία» και εάν εσείς ή το παιδί σας είστε μικρότερος/η από 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Granocyte

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης.

Εάν θέλετε να δωρήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρά σας και λαμβάνετε θεραπεία με αντιπηκτικά (όπως βαρφαρίνη ή ηπαρίνη), σιγουρευτείτε ότι ο γιατρός σας έχει ενημερωθεί για αυτό προτού ξεκινήσει την χορήγηση του Granocyte. Επίσης, ενημερώστε τον εάν έχετε οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα σχετικά με την πηκτικότητα του αίματος.

Εάν λαμβάνετε αντικαρκινική χημειοθεραπεία, μην χρησιμοποιείτε το Granocyte στο διάστημα από 24 ώρες πριν την εκκίνηση της θεραπείας έως 24 ώρες αφότου τελειώσει η θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, πιθανόν να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός αν ο γιατρός σας σας πει ότι είναι απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Granocyte δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες ή σε θηλάζουσες γυναίκες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η επίδραση του Granocyte στην ικανότητα οδήγησης ή στο χειρισμό μηχανημάτων ή εργαλείων δεν είναι γνωστή. Περιμένετε μέχρι να δείτε πως σας επηρεάζει το Granocyte προτού οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

Το Granocyte περιέχει φαινυλαλανίνη

Η φαινυλαλανίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για εσάς εάν έχετε κάτι που ονομάζεται «φαινυλκετονουρία» (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Granocyte» παραπάνω)

3. Πώς να πάρετε το Granocyte

Το Granocyte πρέπει να χορηγείται κάτω από επίβλεψη σε ένα εξειδικευμένο Ογκολογικό ή Αιματολογικό κέντρο. Κανονικά πρέπει να χορηγείται από γιατρό, νοσηλεύτη ή φαρμακοποιό. Χορηγείται ως ένεση ή έγχυση.

Παρόλα αυτά οι ασθενείς μπορεί να μάθουν να κάνουν οι ίδιοι την ένεση. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, μιλήστε με το γιατρό, το νοσηλεύτη ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Granocyte χορηγείται

Εάν δεν είστε σίγουροι για το λόγο που παίρνετε το Granocyte ή έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με την ποσότητα του Granocyte που σας χορηγείται, μιλήστε με το γιατρό, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό σας.

Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, χημειοθεραπεία ή για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την δόση που θα σας χορηγήσει ανάλογα με την επιφάνεια του σώματός σας. Αυτή υπολογίζεται με βάση το βάρος και το ύψος σας.

Μετράται σε «τετραγωνικά μέτρα» και γράφεται ως «m²»

- Η συνήθης δόση του Granocyte είναι 19,2 MIU (150 μικρογραμμάρια) για κάθε m² επιφάνειας του σώματος ημερησίως. Η δόση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών και στους εφήβους είναι η ίδια όπως των ενηλίκων.
- Ο αριθμός των ημερών που θα παίρνετε το Granocyte θα αποφασίζεται από το γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστεί να παίρνετε το Granocyte για διάστημα έως 28 ημέρες.
- Όταν το Granocyte δίνεται για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία, ο γιατρός σας θα σας πει πότε θα γίνει η συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μόνο με το Granocyte

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την δόση που θα σας χορηγήσει ανάλογα με το βάρος σας.
- Η συνήθης δόση του Granocyte είναι 1,28 MIU (10 μικρογραμμάρια) ανα kg σωματικού βάρους ημερησίως. Η δόση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών και στους εφήβους είναι η ίδια όπως των ενηλίκων.
- Το Granocyte θα σας χορηγηθεί με ένεση κάτω από το δέρμα για 4 έως 6 ημέρες.
- Η συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θα γίνει 5 έως 7 ημέρεςαργότερα.

Το Granocyte 13 MIU/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 0,7 m².
Το Granocyte 34 MIU/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 1,8 m².

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Granocyte από την κανονική

Εάν σας δοθεί αυτό το φάρμακο από γιατρό, νοσηλευτή ή φαρμακοποιό, είναι απίθανο να σας χορηγήσουν υπερβολική δόση. Αυτοί θα παρακολουθούν την ανταπόκρισή σας και θα ελέγχουν την δόση. Πάντοτε να ρωτάτε εάν δεν είστε σίγουροι γιατί σας χορηγείται μια δόση του φαρμάκου.

Εάν πάρετε από μόνοι σας υπερβολική δόση Granocyte, ενημερώστε ένα γιατρό ή πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε το κουτί του φαρμάκου μαζί σας. Αυτό χρειάζεται ώστε ο γιατρός να ξέρει τι έχετε πάρει. Πιθανόν να εμφανίσετε ιδιαίτερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν έχετε πάρει υπερβολική δόση. Το πιο πιθανό πρόβλημα που μπορεί να αντιμετωπίσετε είναι πόνος στους μύες και στα οστά.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Granocyte

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση της ένεσης που ξεχάσατε. Να ενημερώνετε πάντα το γιατρό σας που θα σας πει τι πρέπει να κάνετε.

Εξετάσεις αίματος

Κατά την διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να σας παρακολουθεί κάποιος γιατρός. Θα χρειαστεί να κάνουν τακτικές εξετάσεις αίματος. Αυτές θα ελέγχουν τα επίπεδα των διαφόρων κυττάρων του αίματος (ουδετερόφιλα, άλλα λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια).

Άλλες εξετάσεις αίματος που μπορεί να γίνονται από άλλους γιατρούς μπορούν να εμφανίσουν

διαφορές για όσο χρόνο παίρνετε το Granocyte. Εάν κάνετε εξετάσεις αίματος, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό ότι παίρνετε το Granocyte. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να αυξηθεί, ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας μπορεί να μειωθεί και πιθανόν να υπάρξει αύξηση στα επίπεδα των ενζύμων. Αυτές οι αλλαγές συνήθως βελτιώνονται αφού έχετε σταματήσει να παίρνετε Granocyte. Εάν κάνετε εξετάσεις αίματος, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό ότι παίρνετε το Granocyte.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Για τους ασθενείς με καρκίνο και τους υγιείς δότες:

Σταματήστε να παίρνετε το Granocyte και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- Έχετε πόνο στην πάνω αριστερή πλευρά της κοιλιάς ή στον αριστερό ώμο σας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας αύξησης του μεγέθους του σπλήνα σας. Αυτή είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σπληνομεγαλία, αλλά μία πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να είναι η διάρρηξη του σπλήνα.
- Έχετε μια πολύ σοβαρή αλλεργική αντίδραση που ονομάζεται «αναφυλακτική καταπληξία». Αυτή είναι μια ξαφνική, απειλητική για τη ζωή αντίδραση. Τα σημεία περιλαμβάνουν τάση για λιποθυμία, αδυναμία, δυσκολία κατά την αναπνοή ή πρήξιμο του προσώπου. Αυτή είναι μια πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Έχετε προβλήματα στην αναπνοή. Τα σημεία περιλαμβάνουν βήχα, πυρετό ή λαχάνιασμα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΟΑΔ), η οποία είναι μια πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Έχετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα ή συνδυασμό των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: οίδημα ή φούσκωμα, το οποίο ενδέχεται να συνδέεται με λιγότερο συχνή σύρση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακό πρήξιμο και αίσθημα πληρότητας και ένα γενικό αίσθημα κόπωσης. Αυτά τα συμπτώματα γενικά αναπτύσσονται με γρήγορο ρυθμό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας όχι συχνής (ενδέχεται να επηρεάσει μέχρι 1 στα 100 άτομα) ασθένειας που ονομάζεται «Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών», το οποίο προκαλεί διαρροή του αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία εντός του σώματός σας και απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.
- Έχετε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα). Νεφρική βλάβη έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν Granocyte. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε πρήξιμο του προσώπου ή των αστραγάλων, αίμα στα ούρα ή ούρα καφέ χρώματος ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο συχνά από ό,τι συνήθως.

Ενημερώστε ένα γιατρό ή φαρμακοποιό το συντομότερο δυνατό εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

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

- Πόνοι στα οστά, στους μύες, στις αρθρώσεις, στη μέση, στα πόδια και στα χέρια, πονοκέφαλο, πυρετό, και/ή τάση για έμετο (ναυτία). Αν εκδηλωθεί, ο πόνος μπορεί να ελεγχθεί με τα συνήθη αναλγητικά.
- Παροδικές αλλαγές στις εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη λειτουργία του συκωτιού σας, οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν πρόσθετες προφυλάξεις και επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή του φαρμάκου.
- Μετά τη δωρεά αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να νιώσετε κουρασμένος/η. Αυτό

οφείλεται στην πτώση του αριθμού των ερυθροκυττάρων σας. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μπορεί να αυξηθεί για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Πιθανώς να έχετε μια πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε ή να εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα από το συνηθισμένο.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Αντίδραση στο σημείο της ένεσης.
- Γενικά άλγη και πόνοι, συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Βήχας με αίμα (αιμόπτυση).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- Αιμορραγία από τους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία).
- Φλεγμονή της αορτής (το μεγάλο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα από την καρδιά στο σώμα), βλέπε παράγραφο 2.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Προβλήματα στο δέρμα όπως βαθυκόκκινη απόχρωση, διογκωμένες περιοχές στα χέρια και τα πόδια σας και κάποιες φορές στο πρόσωπο και το λαιμό σας με πυρετό (συμπτώματα του «συνδρόμου Sweet»). Επίσης είναι πιθανό να εμφανιστούν κόκκινοι όζοι με πυρετό και πονοκέφαλο (συμπτώματα του «συνδρόμου Lyell»). Επιπλέον, άλλα δερματικά προβλήματα όπως διογκωμένοι κόκκινοι μώλωπες στα πόδια σας ή έλκη στο σώμα σας με πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις.
- Μία αλλεργική αντίδραση. Τα σημεία περιλαμβάνουν εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση και την αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Granocyte

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε κανένα από τα μέρη που αποτελούν το σετ Granocyte κόνις και διαλύτης για διάλυμα, μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης για την σκόνη αναγράφεται στο εξωτερικό χάρτινο κουτί και στην ετικέτα του κάθε φιαλιδίου του Granocyte. Η ημερομηνία λήξης για τον διαλύτη (ύδωρ για ένεσιμα) αναγράφεται είτε στην ετικέτα της φύσιγγας του ύδατος για ένεσιμα ή πάνω στην προγεμισμένη με ύδωρ σύριγγα και το χάρτινο φύλλο της κυψέλης (blister).

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση ή την αραιώση συνιστάται η άμεση χρήση του. Εάν χρειάζεται, μπορείτε να φυλάξετε το ανασυσταμένο ή αραιωμένο διάλυμα, μέχρι 24 ώρες στους 2°C – 8°C (σε ψυγείο).

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Granocyte

- Η δραστική ουσία είναι η λενογραστίμη (rHuG-CSF) 13,4 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (ισοδύναμες με 105 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση.
- Η δραστική ουσία είναι η λενογραστίμη (rHuG-CSF) 33,6 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (ισοδύναμες με 263 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση.
- Τα άλλα συστατικά της σκόνης είναι αργινίνη, φαινυλαλανίνη, μεθειονίνη, μαννιτόλη (E421), πολυσορβικό 20 και αραιό υδροχλωρικό οξύ.

Έκδοχα για τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν μία αναγνωρισμένη δράση ή επίπτωση: φαινυλαλανίνη

- Ο διαλύτης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του διαλύματος είναι ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Granocyte και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Granocyte διατίθεται ως [κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση].

Κόνις σε φιαλίδιο + 1 ml διαλύτη σε φύσιγγα

Το GRANOCYTE διατίθεται σε συσκευασίες του 1 ή των 5.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

Παρασκευαστής

Sanofi Winthrop Industrie

Usine de Maisons-Alfort

180 rue Jean-Jaurès, BP 40

94702 Maisons-Alfort Cedex

Γαλλία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Σε όλα τα Κράτη Μέλη του EOX: GRANOCYTE

Στην Ιταλία: GRANOCYTE και MYELOSTIM

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

sanofi-aventis AEBE

Τηλ.: +30 210 90 01 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το .

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

Πρακτικές πληροφορίες για την προετοιμασία και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος για γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

Τα φιαλίδια Granocyte είναι για χρήση μιας δόσης μόνο.

Το Granocyte είναι για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Προετοιμασία του ανασυσταμένου διαλύματος

- Προσθέστε με άσηπτο τρόπο το περιεχόμενο μιας φύσιγγας διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) στο φιαλίδιο του Granocyte.
- Ανακινήστε ελαφρά μέχρις ότου το προϊόν **διαλυθεί πλήρως**.
- Μην το ανακινήσετε δυνατά.
- Το ανασυσταμένο παρεντερικό διάλυμα εμφανίζεται διαυγές και ελεύθερο από σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο.
- Χορηγήστε το προϊόν αμέσως με υποδόρια ένεση.

Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χρήσης το Granocyte πρέπει να αραιωθεί μετά την ανασύσταση.

Το Granocyte είναι συμβατό με τα κοινώς χρησιμοποιούμενα σετ χορήγησης για ένεση όταν αραιωθεί:







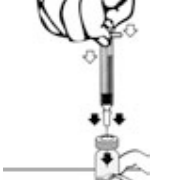

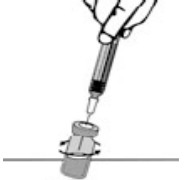

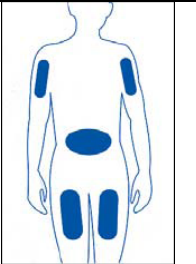
- . σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (περιέκτες από πολυβινυλχλωρίδιο και γυάλινες φιάλες)
- . ή σε διάλυμα δεξτρόζης 5% (γυάλινες φιάλες).

Αραίωση του GRANOCYTE 13 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,26 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες/ml (2 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου GRANOCYTE 13 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε καμία περίπτωση σε περισσότερο από 50 ml.

Αραίωση του GRANOCYTE 34 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,32 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες/ml (2,5 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου GRANOCYTE 34 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε καμία περίπτωση σε περισσότερο από 100 ml.

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

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: Ελλάδα: +30 210 77 93 777

	<p>Διάγραμμα 1 Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα από το φιαλίδιο.</p>		<p>Διάγραμμα 6 Κρατώντας τη βελόνα και τη σύριγγα εφαρμοσμένα στο φιαλίδιο, αναποδογυρίστε το φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας είναι μέσα στο διάλυμα.</p>
	<p>Διάγραμμα 2 Καθαρίστε το ελαστικό πώμα.</p>		<p>Διάγραμμα 7 Τραβήξτε αργά το έμβολο και αφαιρέστε τη συνταγογραφημένη δόση. Αφαιρέστε τον απαραίτητο όγκο από το φιαλίδιο.</p>
	<p>Διάγραμμα 3 Πάρτε μία σύριγγα με βελόνα για να παρασκευάσετε το διάλυμα.</p>		<p>Διάγραμμα 8 Αφαιρέστε τη βελόνα από τη σύριγγα και αντικαταστήστε τη με μία βελόνα για υποδόρια ένεση.</p>
	<p>Διάγραμμα 4 Κρατώντας το φιαλίδιο σε μία επίπεδη επιφάνεια, πιέστε τη βελόνα διαμέσου του πλαστικού πώματος και πιέστε το έμβολο ώστε να ενέσετε το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο.</p>		<p>Διάγραμμα 9 Αφαιρέστε οποιεσδήποτε φυσαλίδες κτυπώντας απαλά το σώμα της σύριγγας και πιέστε αργά το έμβολο για να αδειάσετε τον αέρα.</p>
	<p>Διάγραμμα 5 Ανακινείτε ελαφρά μέχρις ότου το προϊόν διαλυθεί πλήρως (περίπου 5 δευτερόλεπτα). Μην ανακινείτε δυνατά.</p>		<p>Διάγραμμα 10 Εάν είναι απαραίτητο, ρυθμίστε τον όγκο που πρόκειται να χορηγηθεί. Το GRANOCYTE είναι τώρα έτοιμο για τη χορήγηση. Χορηγείστε αμέσως με υποδόρια ένεση.</p>
			<p>Μέρος των θέσεων της ένεσης κατά την υποδόρια χορήγηση.</p>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GRANOCYTE 13 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
GRANOCYTE 34 εκατομμύρια IU/ml, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Λενογραστίμη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Η ονομασία του φαρμάκου σας είναι Granocyte, κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση (ονομάζεται Granocyte στο παρόν φύλλο οδηγιών). Το Granocyte περιέχει την φαρμακευτική ουσία λενογραστίμη. Ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται κυτταροκίνες.

Το Granocyte λειτουργεί βοηθώντας τον οργανισμό σας να παράγει περισσότερα από τα κύτταρα του αίματος που καταπολεμούν τις λοιμώξεις.

- Αυτά τα κύτταρα του αίματος παράγονται στον μυελό των οστών σας.
- Το Granocyte ωθεί τον μυελό των οστών σας να παράγει περισσότερα κύτταρα που ονομάζονται «αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα».
- Κατόπιν βοηθά αυτά τα νέα αιμοποιητικά κύτταρα να μετατραπούν σε πλήρως λειτουργικά κύτταρα του αίματος.
- Ειδικότερα, βοηθά στην παραγωγή περισσότερων λευκοκυττάρων που ονομάζονται ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Το Granocyte χρησιμοποιείται:

- **Μετά την θεραπεία για καρκίνο, εφόσον το επίπεδο των λευκοκυττάρων σας είναι πολύ χαμηλό (ονομάζεται «ουδετεροπενία»)**

Μερικές θεραπείες κατά του καρκίνου (ονομάζονται επίσης και «χημειοθεραπείες») επηρεάζουν τον μυελό των οστών. Αυτό μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας. Ειδικότερα

επιρεάζει τα ουδετερόφιλα και αυτό ονομάζεται «ουδετεροπενία». Διαρκεί μέχρι ο οργανισμός σας να είναι ικανός να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα. Όταν έχετε χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων είναι ευκολότερο να προσβληθείτε από λοιμώξεις. Αυτές μπορεί κάποιες φορές να είναι πολύ σοβαρές. Το Granocyte θα βοηθήσει στη μείωση του χρόνου κατά τον οποίο εμφανίζετε χαμηλά επίπεδα αυτών των κυττάρων. Αυτό το επιτυγχάνει ωθώντας τον οργανισμό σας να παράξει νέα λευκοκύτταρα.

- **Όταν χρειάζεστε να αυξήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά σας κύτταρα (ονομάζεται «κινητοποίηση»)**

Το Granocyte μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ωθήσει τον μυελό των οστών σας να παράγει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αυτό ονομάζεται «κινητοποίηση». Αυτό μπορεί να συμβεί μεμονωμένα ή πιθανόν μετά από χημειοθεραπεία. Αυτά τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα εξάγονται από το αίμα σας και συλλέγονται με την χρήση ειδικού μηχανήματος. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν κατόπιν να αποθηκευτούν και να δοθούν και πάλι σε εσάς με μετάγγιση.

- **Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων**

Εφόσον πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, πρώτα λαμβάνετε υψηλή δόση χημειοθεραπείας ή ολοσωματική ακτινοβολία. Αυτό γίνεται για να καταστραφούν τα ασθενή σας κύτταρα. Κατόπιν υποβάλλεστε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μέσω μετάγγισης αίματος. Θα χρειαστεί κάποιο χρονικό διάστημα έως ότου ο νέος μυελός των οστών σας να ξεκινήσει την παραγωγή νέων κυττάρων του αίματος (συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων). Το Granocyte θα βοηθήσει τον οργανισμό σας να επισπεύσει την ανάκτηση των νέων σας λευκοκυττάρων.

Όταν θέλετε να δωρήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά σας κύτταρα

Το Granocyte μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε υγιείς εθελοντές. Σε αυτή την περίπτωση ο μυελός των οστών ωθείται να παράξει επιπλέον αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αυτό ονομάζεται κινητοποίηση – βλέπε παραπάνω. Αυτοί οι υγιείς εθελοντές μπορούν κατόπιν να δωρήσουν αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα σε κάποιον που τα έχει ανάγκη.

Το Granocyte μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Granocyte

Μην πάρετε το Granocyte:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λενογραστίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Τα συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή στην αναπνοή, διόγκωση των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας.
 - εάν έχετε κάτι που ονομάζεται «φαινυλκετονουρία»
 - εάν έχετε έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «μυελογενής καρκίνος». Παρόλα αυτά, μπορείτε να πάρετε το Granocyte εάν έχετε πρόσφατα διαγνωστεί με «οξεία μυελογενή λευχαιμία» σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και εφόσον είστε πάνω από 55 ετών.
 - εάν υποβάλεστε σε χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου την ίδια μέρα.
- Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Granocyte.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είχατε ποτέ οποιαδήποτε ασθένεια, ειδικότερα αλλεργίες, λοιμώξεις, προβλήματα με το νεφρό ή το συκώτι
- εάν έχετε δρεπανοκυτταρική αναιμία ή στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, αφού το Granocyte ενδέχεται δυνητικά να προκαλέσει κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Granocyte, εάν:

- Εμφανίσετε πρήξιμο του προσώπου ή των αστραγάλων, αίμα στα ούρα ή ούρα καφέ χρώματος ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο συχνά από ό,τι συνήθως

Εάν δεν είστε σίγουρος ότι αυτά σας αφορούν, μιλήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Granocyte.

Φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό) έχει αναφερθεί σπανίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς και σε υγιείς δότες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Ενημερώστε τον γιατρό σας στην περίπτωση που παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν εσείς ή το παιδί σας έχει έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία» και εάν εσείς ή το παιδί σας είστε μικρότερος/η από 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Granocyte

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης.

Εάν θέλετε να δωρήσετε τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρά σας και λαμβάνετε θεραπεία με αντιπηκτικά (όπως βαρφαρίνη ή ηπαρίνη), σιγουρευτείτε ότι ο γιατρός σας έχει ενημερωθεί για αυτό προτού ξεκινήσει την χορήγηση του Granocyte. Επίσης, ενημερώστε τον εάν έχετε οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα σχετικά με την πήκτικότητα του αίματος.

Εάν λαμβάνετε αντικαρκινική χημειοθεραπεία, μην χρησιμοποιείτε το Granocyte στο διάστημα από 24 ώρες πριν την εκκίνηση της θεραπείας έως 24 ώρες αφότου τελειώσει η θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, πιθανόν να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός αν ο γιατρός σας σας πει ότι είναι απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Granocyte δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες ή σε θηλάζουσες γυναίκες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η επίδραση του Granocyte στην ικανότητα οδήγησης ή στο χειρισμό μηχανημάτων ή εργαλείων δεν είναι γνωστή. Περιμένετε μέχρι να δείτε πως σας επηρεάζει το Granocyte προτού οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

Το Granocyte περιέχει φαινυλαλανίνη

Η φαινυλαλανίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για εσάς εάν έχετε κάτι που ονομάζεται «φαινυλκετονουρία».

Η σύνθεση του ακραίου πώματος της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ελαστικό κόμμι (λάτεξ), το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με προδιάθεση. (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Granocyte» παραπάνω)

3. Πώς να πάρετε το Granocyte

Το Granocyte πρέπει να χορηγείται κάτω από επίβλεψη σε ένα εξειδικευμένο Ογκολογικό ή

Αιματολογικό κέντρο. Κανονικά πρέπει να χορηγείται από γιατρό, νοσηλευτή ή φαρμακοποιό. Χορηγείται ως ένεση ή έγχυση.

Παρόλα αυτά οι ασθενείς μπορεί να μάθουν να κάνουν οι ίδιοι την ένεση. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, μιλήστε με το γιατρό, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Granocyte χορηγείται

Εάν δεν είστε σίγουροι για το λόγο που παίρνετε το Granocyte ή έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με την ποσότητα του Granocyte που σας χορηγείται, μιλήστε με το γιατρό, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό σας.

Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, χημειοθεραπεία ή για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την δόση που θα σας χορηγήσει ανάλογα με την επιφάνεια του σώματός σας. Αυτή υπολογίζεται με βάση το βάρος και το ύψος σας. Μετράται σε «τετραγωνικά μέτρα» και γράφεται ως «m²»
- Η συνήθης δόση του Granocyte είναι 19,2 MIU (150 μικρογραμμάρια) για κάθε m² επιφάνειας του σώματος ημερησίως. Η δόση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών και στους εφήβους είναι η ίδια όπως των ενηλίκων.
- Ο αριθμός των ημερών που θα παίρνετε το Granocyte θα αποφασίζεται από το γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστεί να παίρνετε το Granocyte για διάστημα έως 28 ημέρες.
- Όταν το Granocyte δίνεται για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία, ο γιατρός σας θα σας πει πότε θα γίνει η συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Για την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μόνο με το Granocyte

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την δόση που θα σας χορηγήσει ανάλογα με το βάρος σας.
- Η συνήθης δόση του Granocyte είναι 1,28 MIU (10 μικρογραμμάρια) ανα kg σωματικού βάρους ημερησίως. Η δόση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών και στους εφήβους είναι η ίδια όπως των ενηλίκων.
- Το Granocyte θα σας χορηγηθεί με ένεση κάτω από το δέρμα για 4 έως 6 ημέρες.
- Η συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θα γίνει 5 έως 7 ημέρες αργότερα.

Το Granocyte 13 MIU/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 0,7 m². Το Granocyte 34 MIU/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 1,8 m².

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Granocyte από την κανονική

Εάν σας δοθεί αυτό το φάρμακο από γιατρό, νοσηλευτή ή φαρμακοποιό, είναι απίθανο να σας χορηγήσουν υπερβολική δόση. Αυτοί θα παρακολουθούν την ανταπόκρισή σας και θα ελέγχουν την δόση. Πάντοτε να ρωτάτε εάν δεν είστε σίγουροι γιατί σας χορηγείται μια δόση του φαρμάκου.

Εάν πάρετε από μόνοι σας υπερβολική δόση Granocyte, ενημερώστε ένα γιατρό ή πηγαίστε στο νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε το κουτί του φαρμάκου μαζί σας. Αυτό χρειάζεται ώστε ο γιατρός να ξέρει τι έχετε πάρει. Πιθανόν να εμφανίσετε ιδιαίτερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν έχετε πάρει υπερβολική δόση. Το πιο πιθανό πρόβλημα που μπορεί να αντιμετωπίσετε είναι πόνος στους μύες και στα οστά.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Granocyte

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση της ένεσης που ξεχάσατε. Να ενημερώνετε πάντα το γιατρό σας που θα σας πει τι πρέπει να κάνετε.

Εξετάσεις αίματος

Κατά την διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να σας παρακολουθεί κάποιος γιατρός. Θα χρειαστεί να κάνουν τακτικές εξετάσεις αίματος. Αυτές θα ελέγχουν τα επίπεδα των διαφόρων κυττάρων του αίματος (ουδετερόφιλα, άλλα λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια).

Άλλες εξετάσεις αίματος που μπορεί να γίνονται από άλλους γιατρούς μπορούν να εμφανίσουν διαφορές για όσο χρόνο παίρνετε το Granocyte. Εάν κάνετε εξετάσεις αίματος, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό ότι παίρνετε το Granocyte. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να αυξηθεί, ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας μπορεί να μειωθεί και πιθανόν να υπάρξει αύξηση στα επίπεδα των ενζύμων. Αυτές οι αλλαγές συνήθως βελτιώνονται αφού έχετε σταματήσει να παίρνετε Granocyte. Εάν κάνετε εξετάσεις αίματος, είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό ότι παίρνετε το Granocyte.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Για τους ασθενείς με καρκίνο και τους υγιείς δότες:

Σταματήστε να παίρνετε το Granocyte και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- Έχετε πόνο στην πάνω αριστερή πλευρά της κοιλιάς ή στον αριστερό ώμο σας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας αύξησης του μεγέθους του σπλήνα σας. Αυτή είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σπληνομεγαλία, αλλά μία πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να είναι η διάρρηξη του σπλήνα.
- Έχετε μια πολύ σοβαρή αλλεργική αντίδραση που ονομάζεται «αναφυλακτική καταπληξία». Αυτή είναι μια ξαφνική, απειλητική για τη ζωή αντίδραση. Τα σημεία περιλαμβάνουν τάση για λιποθυμία, αδυναμία, δυσκολία κατά την αναπνοή ή πρήξιμο του προσώπου. Αυτή είναι μια πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Έχετε προβλήματα στην αναπνοή. Τα σημεία περιλαμβάνουν βήχα, πυρετό ή λαχάνιασμα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΟΑΔ), η οποία είναι μια πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Έχετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα ή συνδυασμό των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: οίδημα ή φούσκωμα, το οποίο ενδέχεται να συνδέεται με λιγότερο συχνή σύρση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακό πρήξιμο και αίσθημα πληρότητας και ένα γενικό αίσθημα κόπωσης. Αυτά τα συμπτώματα γενικά αναπτύσσονται με γρήγορο ρυθμό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας όχι συχνής (ενδέχεται να επηρεάσει μέχρι 1 στα 100 άτομα) ασθένειας που ονομάζεται «Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών», το οποίο προκαλεί διαρροή του αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία εντός του σώματός σας και απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.
- Έχετε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα). Νεφρική βλάβη έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν Granocyte. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε πρήξιμο του προσώπου ή των αστραγάλων, αίμα στα ούρα ή ούρα καφέ χρώματος ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο συχνά από ό,τι συνήθως.

Ενημερώστε ένα γιατρό ή φαρμακοποιό το συντομότερο δυνατό εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

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

- Πόνοι στα οστά, στους μύες, στις αρθρώσεις, στη μέση, στα πόδια και στα χέρια, πονοκέφαλο, πυρετό, και/ή τάση για έμετο (ναυτία). Αν εκδηλωθεί, ο πόνος μπορεί να ελεγχθεί με τα συνήθη

αναλγητικά.

- Παροδικές αλλαγές στις εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη λειτουργία του συκωτιού σας, οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν πρόσθετες προφυλάξεις και επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή του φαρμάκου.
- Μετά τη δωρεά αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να νιώσετε κουρασμένος/η. Αυτό οφείλεται στην πτώση του αριθμού των ερυθροκυττάρων σας. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μπορεί να αυξηθεί για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Πιθανώς να έχετε μια πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε ή να εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα από το συνηθισμένο.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Αντίδραση στο σημείο της ένεσης.
- Γενικά άλγη και πόνοι, συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Βήχας με αίμα (αιμόπτυση).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- Αιμορραγία από τους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία).
- Φλεγμονή της αορτής (το μεγάλο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα από την καρδιά στο σώμα), βλέπε παράγραφο 2.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Προβλήματα στο δέρμα όπως βαθυκόκκινη απόχρωση, διογκωμένες περιοχές στα χέρια και τα πόδια σας και κάποιες φορές στο πρόσωπο και το λαιμό σας με πυρετό (συμπτώματα του «συνδρόμου Sweet»). Επίσης είναι πιθανό να εμφανιστούν κόκκινοι όζοι με πυρετό και πονοκέφαλο (συμπτώματα του «συνδρόμου Lyell»). Επιπλέον, άλλα δερματικά προβλήματα όπως διογκωμένοι κόκκινοι μώλωπες στα πόδια σας ή έλκη στο σώμα σας με πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις.
- Μία αλλεργική αντίδραση. Τα σημεία περιλαμβάνουν εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση και την αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Granocyte

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

Να μη χρησιμοποιείτε κανένα από τα μέρη που αποτελούν το σετ Granocyte κόνις και διαλύτης για διάλυμα, μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης για την σκόνη αναγράφεται στο εξωτερικό χάρτινο κουτί και στην ετικέτα του κάθε φιαλιδίου του Granocyte. Η ημερομηνία λήξης για τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) αναγράφεται είτε στην ετικέτα της φύσιγγας του ύδατος για ενέσιμα ή πάνω στην προγεμισμένη με ύδωρ σύριγγα και το χάρτινο φύλλο της κυψέλης (blister).

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση ή την αραιώση συνιστάται η άμεση χρήση του. Εάν χρειάζεται, μπορείτε να φυλάξετε το ανασυσταμένο ή αραιωμένο διάλυμα, μέχρι 24 ώρες στους 2°C – 8°C (σε ψυγείο).

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Granocyte

- Η δραστική ουσία είναι η λευκογραστίμη (rHuG-CSF) 13,4 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (ισοδύναμες με 105 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση.
- Η δραστική ουσία είναι η λευκογραστίμη (rHuG-CSF) 33,6 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες (ισοδύναμες με 263 μικρογραμμάρια) ανά ml μετά την ανασύσταση.
- Τα άλλα συστατικά της σκόνης είναι αργινίνη, φαινυλαλανίνη, μεθειονίνη, μαννιτόλη (E421), πολυσορβικό 20 και αραιό υδροχλωρικό οξύ.

Έκδοχα για τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν μία αναγνωρισμένη δράση ή επίπτωση:
φαινυλαλανίνη

- Ο διαλύτης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του διαλύματος είναι ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Granocyte και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Granocyte διατίθεται ως [κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα].

Κόνις σε φιαλίδιο + 1 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα με δύο βελόνες [η μία μεγαλύτερη, λευκή για την ανασύσταση (19G) και η άλλη μικρότερη, καφέ για τη χορήγηση (26G)]

Το GRANOCYTE διατίθεται σε συσκευασίες του 1 ή των 5.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

Παρασκευαστής
Sanofi Winthrop Industrie
Usine de Maisons-Alfort

180 rue Jean-Jaurès, BP 40
94702 Maisons-Alfort Cedex
Γαλλία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Σε όλα τα Κράτη Μέλη του ΕΟΧ: GRANOCYTE
Στην Ιταλία: GRANOCYTE και MYELOSTIM

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

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Τηλ.: +30 210 90 01 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το .

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

Πρακτικές πληροφορίες για την προετοιμασία και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος για γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

Τα φιαλίδια Granocyte είναι για χρήση μιας δόσης μόνο.

Λόγω του πιθανού κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης, η προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη είναι μόνο για μία χρήση.

Το Granocyte είναι για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Προετοιμασία του ανασυσταμένου διαλύματος

- Προσθέστε με άσπυρο τρόπο το περιεχόμενο μιας προγεμισμένης σύριγγας στο φιαλίδιο του Granocyte, χρησιμοποιώντας βελόνα 19G.
- Ανακινήστε ελαφρά μέχρις ότου το προϊόν **διαλυθεί πλήρως**.
- Μην το ανακινήσετε δυνατά.
- Το ανασυσταμένο παρεντερικό διάλυμα εμφανίζεται διαυγές και ελεύθερο από σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας βελόνα 19G.
- Χορηγήστε το προϊόν αμέσως με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας βελόνα 26G.

Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χρήσης το Granocyte πρέπει να αραιωθεί μετά την ανασύσταση.

Το Granocyte είναι συμβατό με τα κοινώς χρησιμοποιούμενα σετ χορήγησης για ένεση όταν αραιωθεί:

- . σε διάλυμα γλωριούχου νατρίου 0,9% (περιέκτες από πολυβινυλχλωρίδιο και γυάλινες φιάλες)
- . ή σε διάλυμα δεξτρόζης 5% (γυάλινες φιάλες).


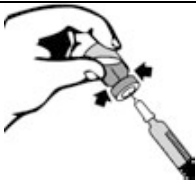


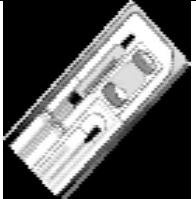
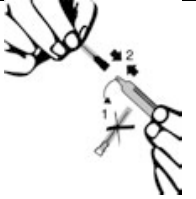


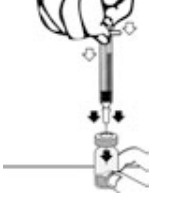

Αραίωση του GRANOCYTE 13 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,26 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες/ml (2 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου

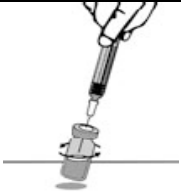
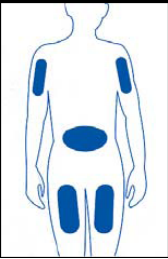
GRANOCYTE 13 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε καμία περίπτωση σε περισσότερο από 50 ml.

Αραίωση του GRANOCYTE 34 MIU/ml σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,32 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες/ml (2,5 µg/ml) δεν συνιστάται. 1 φιαλίδιο ανασυσταμένου GRANOCYTE 34 MIU/ml δεν πρέπει να αραιώνεται σε καμία περίπτωση σε περισσότερο από 100 ml.

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

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: Ελλάδα: +30 210 77 93 777

	Διάγραμμα 1 Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα από το φιαλίδιο.		Διάγραμμα 7 Κρατώντας τη βελόνα και τη σύριγγα εφαρμοσμένα στο φιαλίδιο, αναποδογυρίστε το φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας είναι μέσα στο διάλυμα.
	Διάγραμμα 2 Καθαρίστε το ελαστικό πώμα.		Διάγραμμα 8 Τραβήξτε αργά το έμβολο και αφαιρέστε τη συνταγογραφημένη δόση. Αφαιρέστε τον απαραίτητο όγκο από το φιαλίδιο.
	Διάγραμμα 3 Αφαιρέστε μία προγεμισμένη σύριγγα από την κυψέλη και τις δύο βελόνες [μία με το μπεζ κώνο (19G) και μία με τον καφέ κώνο (26G)].		Διάγραμμα 9 Αφαιρέστε τη βελόνα με το μπεζ κώνο από τη σύριγγα και αντικαταστήστε τη με τη βελόνα με τον καφέ κώνο.
	Διάγραμμα 4 Αφαιρέστε το καπάκι από τη σύριγγα και εφαρμόστε τη βελόνα με το μπεζ κώνο στη σύριγγα.		Διάγραμμα 10 Αφαιρέστε οποιεσδήποτε φυσαλίδες κτυπώντας απαλά το σώμα της σύριγγας και πιέστε αργά το έμβολο για να αδειάσετε τον αέρα.
	Διάγραμμα 5 Κρατώντας το φιαλίδιο σε μία επίπεδη επιφάνεια, πιέστε τη βελόνα διαμέσου του πλαστικού πώματος και πιέστε το έμβολο ώστε να ενέσετε το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο.		Διάγραμμα 11 Εάν είναι απαραίτητο, ρυθμίστε τον όγκο που πρόκειται να χορηγηθεί. Το GRANOCYTE είναι τώρα έτοιμο για τη χορήγηση. Χορηγείστε αμέσως με υποδόρια ένεση.

	<p>Διάγραμμα 6 Ανακινείστε ελαφρά μέχρις ότου το προϊόν διαλυθεί πλήρως (περίπου 5 δευτερόλεπτα). Μην ανακινείτε δυνατά.</p>		<p>Μέρος των θέσεων της ένεσης κατά την υποδόρια χορήγηση.</p>
---	---	---	---

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ

**ΕΚΘΕΣΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΜΕ ΑΜΟΙΒΑΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	GRANOCYTE
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	Όπως η σύνθεση
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ/ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	Όπως η άδεια κυκλοφορίας
ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	SANOFI-AVENTIS AEBE
ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΟΦ	2097603, 2097601
ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΙΤΗΣΗΣ	MRP No: FR/H/044/001-002/IB/088 Α.Π: 81660/28-7-2018 CESP No: 750138
ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ	Κλινική τεκμηρίωση-κείμενα
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗ	Όνομα: Δρ. Παναγιώτα Τσαντίλη Email: ptsantili@eof.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βιοτεχνολογικό φαρμακευτικό προϊόν GRANOCYTE ανήκει στην φαρμακοθεραπευτική κατηγορία των ανοσοδιεγερτικών και παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO cells).

Οι εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του προϊόντος αφορούν στην:

- Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας στους ασθενείς (με μη μυελοειδή κακοήθεια) που υποβάλλονται σε μυελοτοξική θεραπεία, η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση του μυελού των οστών (BMT) και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου για παρατεταμένη βαριά ουδετεροπενία.
- Μείωση της διάρκειας της βαριάς ουδετεροπενίας και των συνακόλουθων επιπλοκών της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η οποία συνοδεύεται από σημαντική συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας
- Κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPCs)

Για το προϊόν έχουν ολοκληρωθεί με αμοιβαία αναγνώριση η παρακάτω τροποποίησης της Α.Κ:

I ΣΚΟΠΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΣ

ΟΜΑΔ. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΥΠΟΥ IB: FR/H/044/001-002/IB/088

Η προαναφερόμενη τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος GRANOCYTE υπεβλήθη στον ΕΟΦ με την υπ' αριθμ. 81660/28-7-2018 (CESP No: 750138) αίτηση της εταιρείας SANOFI-AVENTIS ΑΕΒΕ και αφορά σε:

- **Μεταβολές στα κείμενα ΠΧΠ και επακολουθα στο ΦΟΧ σε συμφωνία με τη σύσταση της PRAC η οποία αναφέρεται στην «Έκθεση αξιολόγησης σήματος επικαιροποιημένη για πνευμονική αιμορραγία με pegfilgrastim, lenograstim και lippegfilgrastim» (EMA/376537/2018).**

II. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ / ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (MODULE 3)

II.1 ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ (& ενδιάμεσα) – (Module 3.2.S)

III.2 ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ - (Module 3.2.P)

III.3 ADVENTITIOUS AGENTS (Module 3.2.A.2)

III.4 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ / ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

III.5 ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗ

III. ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (MODULE 4)

IV.1 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΑ / ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

IV.2 ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

IV.3 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ / ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

IV.4 ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗ

V. ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (MODULE 5)

V.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ / ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

V.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

V.3 ΑΣΦΑΛΕΙΑ

V.4 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ / ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

V.5 ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗ

VI. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (PRODUCT INFORMATION)

VI.1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (ΠΧΠ)

VI.2. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΤΗ (ΦΟΧ)

VI.3. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αναφερόμενα στην παρούσα υπηρεσιακή παρατήρηση της τεκμηρίωσης, καθώς και το γεγονός της επιτυχούς, τελικά, ολοκλήρωσης της προαναφερόμενης διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης για το προϊόν **GRANOCYTE**, το σχετικό θέμα διαβιβάζεται προς υλοποίηση στη ΔΔΥΕΠ, σύμφωνα με την υπ' αριθμ. 40514/14-6-2010 Εγκύκλιο/Απόφαση του ΕΟΦ και *με τα τελικά ελληνικά κείμενα ΠΧΠ και ΦΟΧ Ε όπως αναφέρονται στο Παράρτημα Ι της παρούσας ΥΠ.*

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ	ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ	Αν.ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ
Δρ. Π. Τσαντίλη	Δρ. Α. Ρομποτή	κ. Μ. Ορφανού
27-3-2019		

VIII. ΣΥΝΗΜΜΕΝΑ

- **Ass.Report & E.o.Pr.**



Ass. Rep GRANOCYTE
IB-088.docx



GRANOCYTE EoPr
IB-088.docx

- **Τελικά αγγλικά κείμενα**



common-combined-pl
-g13&34amp;Propose



common-combined-pl
-g1334ps_Proposed_Ji



common-combined-s
pc-g1334_psamp_Proi