**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟνομαΣΙΑ του φαρμακευτικοΥ προΪΟντοΣ**

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

**2. ΠοιοτικΗ και ποσοτικΗ σΥνθεση**

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

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

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

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

**3. Φαρμακοτεχνικη μορφη**

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα.

* Λευκή κόνις
* *Διαλύτης*: καθαρό, άχρωμο διάλυμα

**4. κλινικεσ πληροφοριεσ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Granocyte ενδείκνυται σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών για:

1. Τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας στους ασθενείς (με μη μυελοειδή κακοήθεια) που υποβάλλονται σε μυελοτοξική θεραπεία, η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΒΜΤ), και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου για παρατεταμένη βαριά ουδετεροπενία.
2. 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**

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

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.

* Η συνιστώμενη δόση GRANOCYTE είναι 150 μg (19,2 MIU) ανά m² ημερησίως, θεραπευτικά ισοδύναμη με 5 μg (0,64 ΜΙU) 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 ΜΙU/ml μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος έως 0,7 m².

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

4.2.1 Ενήλικες

* Σε μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών

Το GRANOCYTE πρέπει να χορηγείται ημερησίως στη συνιστώμενη δοσολογία των 150 μg (19,2 MIU) 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 ουδετεροφίλων 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 ουδετεροφίλων.

* Σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Το GRANOCYTE πρέπει να χορηγείται καθημερινά στη συνιστώμενη δόση των 150 μg (19,2 MIU) 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). H ημερήσια χορήγηση GRANOCYTE πρέπει να συνεχισθεί μέχρις ότου ξεπεραστεί η αναμενόμενη ελάχιστη τιμή (nadir) και ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε σταθερό επίπεδο συμβατό με διακοπή της αγωγής, με μέγιστο διάστημα θεραπείας 28 συνεχείς ημέρες, εάν χρειασθεί.

Παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων 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 150 μg (19,2 MIU) ανά m² επιφανείας 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 (≥ 2,0×106 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 10 μg (1,28 MIU) 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 εκετεταμένη χημειοθεραπεία, μια λευκαφαίρεση είναι συχνά αρκετή για τη συλλογή του ελάχιστου αποδεκτού αριθμού κυττάρων (≥ 2,0×106 CD34+ κύτταρα ανά kg).

Σε υγιείς δότες, ημερήσια δόση 10 μg/kg χορηγούμενη υποδορίως για 5-6 ημέρες, επιτρέπει τη συλλογή ≥ 3 x 106 /kg σωματικού βάρους CD34+ κυττάρων, με μια μόνο λευκαφαίρεση στο 83% των δοτών, και με δύο λευκαφαιρέσεις στο 97%.

4.2.2 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.

4.2.3 Παιδιά

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 και 0,7 m2.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το GRANOCYTE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη λενογραστίμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. (βλ. παράγραφο 4.4).

To 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:

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

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

1. 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 μυελοειδή 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 μυελοειδούς λευχαιμίας από την οξεία μυελοειδή λευχαιμία.

Δεν έχει τεκμηριωθεί από κλινικές μελέτες αν το GRANOCYTE επηρεάζει την εξέλιξη του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου προς οξεία μυελοειδή 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.

1. Σε παιδιά με ALL

Ένας αυξημένος κίνδυνος για δευτεροπαθή μυελοειδή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σχετιζόμενο με CSFs έχει αναφερθεί σε παιδιά με ALL. 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.

1. Λευκοκυττάρωση

Αριθμός λευκοκυττάρων μεγαλύτερος από 50 x 109/l δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τους 174 ασθενείς των κλινικών μελετών στους οποίους χορηγήθηκαν 5 μg/kg/ημέρα (0,64 MIU/kg/ημέρα) μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 70 x 109/l ή μεγαλύτερος παρατηρήθηκε σε λιγότερο από το 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τους χορηγήθηκαν 5 μg/kg/ημέρα (0,64 εκατ. μονάδες/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 x 109/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 > 70×109/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 αποικιών 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 μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων ή μυελού των οστών

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

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

1. 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.

1. 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 ΙΙ εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας με GRANOCYTE, διαπιστώθηκε ότι η μη μυελοειδής τοξικότητα αποτέλεσε περιοριστικό παράγοντα.

1. 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 (≥ 2,0×106 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 ≥ 2,0×106 CD34+ κύτταραανά kg σωματικού βάρους, στηρίζεται στη δημοσιευμένη εμπειρία ώστε να επιτευχθεί επαρκής αιματολογική ανάκαμψη. Τιμές υψηλότερες από ≥ 2,0×106 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 ≥ 50 x 109/l) παρατηρήθηκε στο 24% των ατόμων που μελετήθηκαν.

Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 100 x 109/l) σχετιζόμενη με τη λευκαφαίρεση παρατηρήθηκε στο 42% των δοτών που μελετήθηκαν και τιμές < 50 x 109/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 x 109/l. Γενικά, δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται λευκαφαίρεση εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 75 x 109/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.

Σε φυσιολογικούς δότες, 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.

Στους δέκτες αλλογενών αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος μετά από κινητοποίηση με GRANOCYTEΗ 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 ουδετεροφίλων 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.

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.

**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 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.

* Γαλουχία

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 placebo μελέτες ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το GRANOCYTE ήταν μικρότερος έναντι εκείνων που έλαβαν placebo 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 placebo. 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.

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

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

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που απορρέει από κλινικές μελέτες και τα δεδομένα παρατήρησης μετά την κυκλοφορία. Πολύ συχνές (≥10%)· συχνές (≥1/100, <1/10)· όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100)· σπάνιες (≥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** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Αυξημένη LDH |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Λευκοκυττάρωση  Θρομβοπενία | Διογκωμένος σπλήνας |  |  | Ρήξη σπλήνα (5) |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγία  Εξασθένιση |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** |  |  |  | Πνευμονικό οίδημα  Διάμεση πνευμονία (3)  Πνευμονικές διηθήσεις  Πνευμονική ίνωση |  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** |  | Κοιλιακό άλγος |  |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |  |  |  |  | Δερματική αγγειίτιδα  Σύνδρομο Sweet (4)  Οζώδες ερύθημα  Γαγγραινώδες πυόδερμα  Σύνδρομο Lyell |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Οστικό άλγος  Οσφυαλγία | Άλγος (1) |  |  |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |  | Αντίδραση της θέσης ένεσης |  |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  |  |  |  | Αλλεργική 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 ≥50 x 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 λενογραστίμης.

3/ Κάποιες από τις αναφερόμενες περιπτώσεις αναπνευστικών διαταραχών έχουν καταλήξει σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ADRS), 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)

**4.9 Yπερδοσολογία**

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 ουδετεροφίλων 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 GRANOCYTE40 μg/kg/ημέρα (5,12 MIU/kg/ημέρα) παρατηρήθηκε αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων περίπου 50 x 109/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.

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

Το GRANOCYTEπροκαλεί σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων του περιφερικού αίματος εντός 24 ωρών από τη χορήγηση.

Η αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων είναι δοσοεξαρτώμενη στην κλίμακα από

1-10 μg/kg/ημερησίως. Στη συνιστώμενη δοσολογία, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων προκαλεί ενίσχυση της απόκρισης των ουδετεροφίλων. 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.

Η χρήση του GRANOCYTEσε 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 απεξάρτηση από μεταγγίσεις αιμοπεταλίων συγκριτικά με την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η συνολική ανάλυση των δεδομένων από 3 διπλές-τυφλές συγκριτικές έναντι placebo 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 μυελοειδή λευχαιμία, εξαιρουμένης της AML με καλό κυτταρογενετικό προφίλ, δηλαδή t(8;21), t(15;17) και inv (16).

Το όφελος στην υποομάδα των ασθενών άνω των 55 ετών παρουσιάσθηκε όσον αφορά στην επιτάχυνση της επανόδου των ουδετεροφίλων 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 placebo μελέτη που διεξήχθη σε 446 ασθενείς με *de novo* AML, 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 placebo 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**

Η φαρμακοκινητική του GRANOCYTEείναι δοσο- 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 GRANOCYTEείναι 30%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd) είναι περίπου 1L/kg σωματικού βάρους και ο μέσος χρόνος παραμονής (mean residence time) είναι περίπου 7 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση.

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 GRANOCYTEστον ορό, καθώς και μεταξύ της ανταπόκρισης των ουδετεροφίλων και της συνολικής ποσότητας της λενογραστίμης 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 GRANOCYTEείναι τερατογόνο. Αυξημένο ποσοστό αποβολής εμβρύων παρατηρήθηκε σε κουνέλια αλλά δεν εντοπίσθηκε δυσμορφία.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

*Κόνις*

Αργινίνη

Φαινυλαλανίνη

Μεθειονίνη

Μαννιτόλη (Ε421)

Πολυσορβικό 20

Αραιό υδροχλωρικό οξύ (για την ρύθμιση του pH)

*Διαλύτης*

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση ή αραίωση συνιστάται η άμεση χρήση.

Ωστόσο, 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 τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Να μην καταψύχεται.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου/αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

105 μg σκόνης σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βουτύλιο τύπου Ι) + 1 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου Ι) 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 μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

**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 τη βελόνα 19G που διατίθεται 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 περιγράφηκε παραπάνω.

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 (ανατρέξετε 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 περιγράφηκε 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% χλωριούχου νατρίου είτε σε 5% διαλύματος δεξτρόζης.

Χορηγήστε ενδοφλεβίως (ανατρέξετε 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 GRANOCYTE13 ΜΙU/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.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis AEBE**

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12/09/1995

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 15 Ιουνίου 2010

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**