



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
 GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze
 GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
 GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze

Wirkstoff: Lenograstim

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lenograstim* (rHuG-CSF) 13,4 Millionen Internationale Einheiten, äquivalent zu 105 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution.

Lenograstim* (rHuG-CSF) 33,6 Millionen Internationale Einheiten, äquivalent zu 263 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution.

* produziert mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters

Bestandteile von denen bekannt ist, dass sie eine nachweisbare Wirkung oder Effekt haben: Phenylalanin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung.

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung in einer vorgefüllten Spritze.

- weißes Pulver
- Lösungsmittel klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen.
- Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapieschema, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist, unterziehen.
- Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Onkologie- und/oder Hämatologie-Zentrum durchgeführt werden.

Granocyte kann subkutan oder intravenös verabreicht werden. Hinweise zur besonderen Handhabung des Produktes oder An-

weisung zur Zubereitung sind im Abschnitt 6.6 dargestellt.

- Die empfohlene Dosis von GRANOCYTE beträgt 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² Körperoberfläche (KO) täglich, therapeutisch äquivalent zu 5 µg (0,64 Mio. I.E.) pro kg Körpergewicht (KG) täglich, für die Indikationen:

Periphere Stammzell- oder Knochenmarktransplantation, konventionelle zytotoxische Chemotherapie, Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut nach Chemotherapie.

GRANOCYTE 13 Millionen IE/ml kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 0,7 m² eingesetzt werden.

GRANOCYTE 34 Millionen IE/ml kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 1,8 m² eingesetzt werden.

Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut bei alleiniger Therapie mit GRANOCYTE beträgt die empfohlene Dosis 10 µg (1,28 Mio. I.E.) pro kg KG täglich.

Im Falle, dass eine oder mehrere Gaben nicht verabreicht wurden, ist der behandelnde Arzt zur Beratung zu kontaktieren.

4.2.1 Erwachsene

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

GRANOCYTE sollte täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² Körperoberfläche (KO) pro Tag als 30-minütige intravenöse Infusion, verdünnt in isotoner Kochsalzlösung oder als subkutane Injektion verabreicht werden (s. Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die erste Verabreichung sollte nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Knochenmarkinfusion erfolgen.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenzahlen wieder stabile, die Unterbrechung der Behandlung erlaubende Normwerte erreicht haben, falls nötig bis zu maximal 28 aufeinanderfolgenden Tagen.

Es ist zu erwarten, dass sich die Neutrophilenwerte bei 50 % der Patienten am 14. Tag nach der Knochenmarktransplantation erholt haben.

- Bei Behandlung mit üblichen zytotoxischen Chemotherapieschemata

GRANOCYTE sollte täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² KO pro Tag als subkutane Injektion, beginnend am ersten Tag nach Beendigung der Chemotherapie, verabreicht werden (s. Abschnitte 4.4 und 4.5). Die erste Verabreichung sollte nicht innerhalb von 24 Stunden nach der zytotoxischen Therapie erfolgen. Die tägliche Verabreichung von GRANOCYTE sollte so lange fortgesetzt werden, bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenzahlen wieder stabile, die Unterbrechung der Behandlung erlaubende Normwerte erreicht haben, falls nötig bis zu maximal 28 aufeinanderfolgenden Tagen.

Falls eine vorübergehende Erhöhung der Neutrophilenwerte innerhalb der ersten 2 Behandlungstage auftritt, sollte die Be-

handlung dennoch fortgesetzt werden, da der nachfolgende Neutrophilennadir gewöhnlich früher erreicht wird und die Erholung der Neutrophilenwerte schneller erfolgt.

- Bei Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte GRANOCYTE täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² KO pro Tag als subkutane Injektion verabreicht werden, beginnend innerhalb 1 bis 5 Tagen nach Beendigung der Chemotherapie, abhängig von der Chemotherapie, die für die Mobilisierung verwendet werden. Granocyte sollte bis zur letzten Leukapherese verabreicht werden.

Nach Bestimmung der CD34⁺-Zellen im Blut mit einer validierten Methode oder bei Anstieg der Leukozytenzahl nach Durchschreiten des Nadirs sollte eine Leukapherese durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht extensiv chemotherapeutisch behandelt wurden, ist oftmals nur eine Leukapherese ausreichend, um eine Minimalausbeute von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg KG zu erhalten.

Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut bei alleiniger Therapie mit GRANOCYTE sollte GRANOCYTE täglich in der empfohlenen Dosis von 10 µg (1,28 Mio. I.E.) pro kg KG pro Tag für die Dauer von 4 bis 6 Tagen als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Leukapherese soll zwischen Tag 5 und 7 durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht extensiv chemotherapeutisch behandelt wurden, ist oftmals nur eine Leukapherese ausreichend, um eine Minimalausbeute von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg KG zu erhalten.

Bei gesunden Spendern ermöglicht eine tägliche Dosis von 10 µg/kg KG, verabreicht als subkutane Injektion über 5–6 Tage, eine Sammlung von CD34⁺-Zellen $\geq 3 \times 10^6$ Zellen pro kg KG bei 83 % der Probanden mit einer Leukapherese und bei 97 % der Probanden mit zwei Leukapheresen.

Die Therapie sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Onkologie- und/oder Hämatologie-Zentrum durchgeführt werden.

4.2.2 Ältere Patienten

In klinische Studien mit GRANOCYTE wurde eine kleine Anzahl von Patienten im Alter von bis zu 70 Jahren eingeschlossen. Besondere Studien mit älteren Patienten sind allerdings nicht durchgeführt worden, so dass spezielle Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden können.

4.2.3 Kinder

Bei Knochenmarktransplantation sind Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE für Patienten im Alter von über 2 Jahren belegt.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Lenograstim oder einen der sonstigen Bestandteile.

GRANOCYTE darf nicht verwendet werden, bei Patienten mit bekannter Hypersensitivität auf Lenograstim oder auf einen der Bestandteile.

GRANOCYTE sollte nicht verwendet werden, um die Dosis einer zytotoxischen Chemotherapie über allgemein akzeptierte Dosierungen und Dosierungsschemata hinaus zu steigern, da das Arzneimittel die Myelotoxizität reduzieren kann, nicht aber die allgemeine Toxizität zytotoxischer Medikamente.

Es soll nicht gleichzeitig mit einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden.

Es soll bei folgenden Patienten nicht verabreicht werden:

- bei Patienten mit malignen myeloischen Erkrankungen, die keine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie aufweisen
- bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie im Alter unter 55 Jahren und/oder
- bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit guter Zytogenetik, z. B. t (8;21), t (15;17) und inv (16)

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Malignes Zellwachstum

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor kann das Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs *in vitro* fördern und gleichartige Wirkungen können *in vitro* bei nicht-myeloischen Zellen gesehen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichung von GRANOCYTE bei Patienten mit Myelodysplasie, sekundärer akuter myeloischer Leukämie oder chronischer myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Deshalb darf es in diesen Indikationen nicht eingesetzt werden. Mit besonderer Sorgfalt sollte die Diagnosestellung zur Unterscheidung einer Blastenkrise bei chronisch myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie durchgeführt werden.

In klinischen Studien konnte bisher nicht geklärt werden, ob GRANOCYTE die Progression eines myelodysplastischen Syndroms zur akuten myeloischen Leukämie beeinflusst. Deshalb sollte es bei prä-malignen myeloischen Zuständen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Da einige Tumoren mit unspezifischen Eigenschaften in Ausnahmefällen einen G-CSF-Rezeptor exprimieren können, ist beim Auftreten eines unerwarteten Tumorwachstums im Zusammenhang mit einer rHuG-CSF-Therapie Vorsicht geboten.

- Leukozytose

Leukozytenzahlen von mehr als $50 \times 10^9/l$ wurden bei keinem der 174 Patienten, die an klinischen Prüfungen teilnahmen und nach Knochenmarktransplantation mit $5 \mu g/kg$ KG/Tag (0,64 Mio. I.E./kg KG/Tag) behandelt wurden, beobachtet. Leukozytenzahlen von $70 \times 10^9/l$ oder mehr wurden bei weniger als 5 % der Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten hatten und die mit GRANOCYTE in einer Dosis von $5 \mu g/kg$ KG/Tag (0,64 Mio. I.E./kg KG/Tag) behandelt worden waren, beobachtet. Über unerwünschte Ereignisse, die direkt diesem Grad der Leukozytose zugeschrieben werden mussten, wurde nicht berichtet. Ange-

sichts des mit einer schweren Leukozytose verknüpften potentiellen Risikos sollten die Leukozytenzahlen jedoch während der Therapie mit GRANOCYTE regelmäßig kontrolliert werden.

Falls die Leukozytenzahlen nach Durchlaufen des erwarteten Nadirs einen Wert von $50 \times 10^9/l$ überschreiten, muss GRANOCYTE unverzüglich abgesetzt werden.

Die Verabreichung von GRANOCYTE sollte unterbrochen werden, wenn unter Gabe von GRANOCYTE zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut die Anzahl der Leukozyten auf einen Wert von $> 70 \times 10^9/l$ ansteigt.

- Lunge

In seltenen Fällen ($>0,01\%$ und $<0,1\%$) wurden pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, nach Verabreichung von granulozytenstimulierenden Faktoren (G-CSFs) berichtet.

Patienten mit einer Anamnese kürzlich zurückliegender Lungeninfiltrate oder Pneumonie können ein größeres Risiko haben, oben genannte pulmonale Nebenwirkungen zu entwickeln.

Das Auftreten pulmonaler Symptome oder Anzeichen wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Anzeichen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für eine Schocklunge (ARDS) sein.

Die Behandlung mit GRANOCYTE sollte sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

Besondere Beobachtung muss auf die Erholung der Thrombozytenwerte gelegt werden, da in doppel-blind, plazebo-kontrollierten Studien der Mittelwert der Thrombozytenzahl bei mit GRANOCYTE behandelten Patienten niedriger war als in der Plazebo-gruppe.

Die Wirkung von GRANOCYTE auf Inzidenz und Schweregrad der akuten oder chronischen Graft-versus-host Erkrankung ist nicht genau bestimmt worden.

- bei konventioneller Chemotherapie

Die Behandlung mit GRANOCYTE wird nicht empfohlen 24 Stunden vor und bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie (s. Abschnitt 4.5) Die Sicherheit der Anwendung von GRANOCYTE in Verbindung mit anti-neoplastischen Wirkstoffen, die sich durch kumulative Knochenmarktoxizität oder eine überwiegend gegen die megakaryopoetische Reihe gerichtete Toxizität auszeichnen (Nitrosoharnstoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung von GRANOCYTE könnte sogar insbesondere die gegen die Thrombozyten gerichtete Toxizität derartiger Arzneimittel verstärken.

- Risiken in Verbindung mit einer Chemotherapie in höheren Dosen

Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE sind im Zusammenhang mit einer intensivierten Chemotherapie noch nicht belegt. Es darf nicht verwendet werden, um die Intervalle zwischen chemotherapeutischen

Zyklen unter die allgemein akzeptierte Dauer hinaus zu verkürzen und/oder die Dosis eines Chemotherapeutikums zu steigern. In einer Phase-II-Studie zur Intensivierung der Chemotherapie mit GRANOCYTE waren nicht-myeloische toxische Wirkungen die limitierenden Faktoren.

- Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut

Auswahl der Mobilisierungsmethode

Klinische Prüfungen, die bei demselben Patientenkollektiv durchgeführt und von demselben Laboratorium ausgewertet wurden, zeigten, dass die Mobilisierung von Stammzellen ins periphere Blut größer war, wenn GRANOCYTE nach Chemotherapie angewandt wurde als wenn GRANOCYTE allein angewandt wurde. Dennoch sollte bei der Wahl zwischen den beiden Mobilisierungsmethoden das gesamte Behandlungsziel für den individuellen Patienten berücksichtigt werden.

Vorherige Behandlung mit Strahlentherapie und/oder zytotoxischen Wirkstoffen

Patienten, die zuvor einer extensiven myelosuppressiven Therapie und/oder Strahlentherapie ausgesetzt waren, zeigen unter Umständen keine ausreichende Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut, um die Mindestausbeute ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG) und damit eine ausreichende hämatologische Rekonstitution zu erreichen. Ein Transplantationsprogramm peripherer Stammzellen sollte früh im Behandlungsverlauf des Patienten definiert und der Anzahl peripher mobilisierter Stammzellen vor Verabreichung einer hochdosierten Chemotherapie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Falls die Werte niedrig sind, sollte dieses Programm durch andere Formen der Behandlung ersetzt werden.

Bestimmung der Stammzellausbeute

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Methode der Quantifizierung der Blutstammzellen geschenkt werden, da die Ergebnisse einer Durchflusszytometrieanalyse für CD34⁺-Zellen von Labor zu Labor variieren. Die Minimalausbeute an CD34⁺-Zellen ist nicht genau definiert. Die Empfehlung einer Minimalausbeute von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG, um eine adäquate hämatologische Rekonstitution zu erreichen, basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten. CD34⁺-Werte, die höher als $2,0 \times 10^6$ Zellen/kg KG liegen, werden mit einer schnelleren Rekonstitution, einschließlich der Rekonstitution der Blutplättchen, in Verbindung gebracht, während niedrigere Werte mit einer langsameren Rekonstitution assoziiert werden.

- Bei gesunden Spendern

Die periphere Stammzelltransplantation ist ein Verfahren, das für den gesunden Spender keinen direkten Nutzen hat. Sie sollte nur auf solche Fälle begrenzt werden, die sich in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien für die Knochenmarkspende befinden, sofern diese anwendbar sind.

Bei Spendern über 60 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit von GRANOCYTE nicht geprüft und die Anwendung kann deshalb nicht empfohlen werden. Aufgrund lo-



kaler Vorschriften und aus Mangel an Studien sollten Kinder als Spender nicht berücksichtigt werden.

Für die Mobilisierung von Blutstammzellen sind Spender geeignet, die den Einschlusskriterien bezüglich der Labor- und klinischen Parameter für eine Knochenmarkspende genügen und insbesondere die hämatologischen Einschlusskriterien erfüllen.

Eine ausgeprägte Leukozytose (Leukozyten $\geq 50 \times 10^9/l$) wurde bei 24 % der Patienten beobachtet.

Bei 42 % der Versuchspersonen wurden Apherese-bedingte Thrombozytopenien (Thrombozytenwerte $< 100 \times 10^9/l$) beobachtet, bei denen gelegentlich Thrombozytenwerte unter $50 \times 10^9/l$ festgestellt wurden; bei allen Versuchspersonen verliefen die Thrombozytopenien symptomlos und regenerierten. Daher dürfen keine Leukapheresen an Spendern durchgeführt werden, die mit Antikoagulanzen behandelt werden oder bei denen Hämostasestörungen bekannt sind. Falls mehr als eine Leukapherese notwendig ist, sollte vor der Apherese Spendern mit Thrombozytenwerten $< 100 \times 10^9/l$ besondere Beachtung geschenkt werden. Bei Thrombozytenwerten $< 75 \times 10^9/l$ sollten grundsätzlich keine Apheresen durchgeführt werden. Das Anlegen eines zentralvenösen Katheters sollte im Hinblick auf den venösen Zugang bei der Auswahl der Spender möglichst vermieden werden.

Es wurden transiente zytogenetische Veränderungen bei normalen Spendern nach Gabe von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit der Spender werden fortlaufend durchgeführt. Dennoch kann die Möglichkeit der Stimulation eines malignen myeloischen Klonns nicht ausgeschlossen werden. Zur weiteren Beobachtung der Langzeitsicherheit der Spender wird deshalb die systematische Dokumentation der Spenderdaten und die Nachbeobachtung für mindestens 10 Jahre empfohlen.

- Bei Empfängern allogener, durch GRANOCYTE mobilisierter, peripherer Stammzellen

Die allogene Stammzelltransplantation kann mit einem höheren Auftreten chronischer Transplantat-Wirt-Reaktionen in Verbindung stehen, wobei wenige Daten über die Funktion des Transplantates über einen längeren Beobachtungszeitraum vorliegen.

- Andere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion sind Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE nicht belegt.

Bei Patienten mit einer erheblich reduzierten Zahl an Blutstammzellen (z. B. wegen einer zuvor erfolgten intensiven Radio- oder Chemotherapie) ist die Erholung der Neutrophilen mitunter vermindert. In diesen Fällen wurde die Verträglichkeit von GRANOCYTE noch nicht belegt.

Häufige, aber im Allgemeinen asymptomatische Fälle einer Splenomegalie und sehr seltene Fälle einer Milzruptur wurden sowohl

bei gesunden Spendern als auch Patienten nach Verabreichung granulozytenstimulierender Faktoren (G-CSF's) berichtet. Deshalb sollte die Milzgröße sorgfältig überwacht werden (z.B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte erwogen werden, wenn über Schmerzen im linken Oberbauch oder der Schulter Spitze berichtet wird.

In klinischen Studien mit Granocyte wurde eine kleine Anzahl älterer Patienten oder Kinder eingeschlossen (s. Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3), es wurden aber keine speziellen Studien in dieser Patientenpopulation durchgeführt.

GRANOCYTE enthält Phenylalanin, das schädlich für Personen mit Phenylketonurie sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen medizinischen Produkten und sonstige Wechselwirkungen

Angesichts der Sensitivität sich rasch teilender Zellen myeloischen Ursprungs gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie, wird die Anwendung von GRANOCYTE im Zeitraum von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.4).

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen müssen noch in klinischen Studien untersucht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

- Schwangerschaft

Es existieren keine validen Daten über die Anwendung von Lenograstim bei Schwangeren. Studien bei Tieren zeigen eine Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für Menschen ist unbekannt.

GRANOCYTE sollte nicht in der Schwangerschaft gegeben werden, außer wenn es dringend erforderlich ist.

- Laktation

Es ist nicht bekannt, ob Lenograstim in die Muttermilch übergeht. Der Übergang von Lenograstim in die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht geprüft. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Granocyte unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

In doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien zeigte sich bei Patienten unter GRANOCYTE ein niedrigerer Mittelwert der Thrombozytenzahl im Vergleich zu Patienten unter Plazebo. Damit war jedoch keine Zunahme unerwünschter Ereignisse im Hinblick auf den Blutverlust verbunden. Die mediane Anzahl der Tage bis zur letzten Thrombozytentransfusion nach Knochen-

marktransplantation war in beiden Gruppen ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

- Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation und Chemotherapie-induzierter Neutropenie

In klinischen Studien traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (15 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) mit gleicher Häufigkeit bei GRANOCYTE und Plazebo-Patienten auf. Diese unerwünschten Ereignisse entsprachen denen, die normalerweise bei Konditionierungstherapien auftreten und denen, die bei den Krebspatienten beobachtet werden, die eine Chemotherapie erhalten. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren infektiös/entzündliche Erkrankungen der Mundhöhle, Sepsis und Infektion, Fieber, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Ausschlag, Alopezie und Kopfschmerzen.

Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen.

Sehr häufig ($\geq 10\%$); Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $\leq 1/100$); Selten ($\geq 1/10000$ und $\leq 1/1000$); Sehr selten ($\leq 1/10000$); Unbekannt (Kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Siehe Tabelle auf Seite 4

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit GRANOCYTE stehen nicht fest (s. Abschnitt 5.3). Das Absetzen von GRANOCYTE führt üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Rückgang der zirkulierenden Neutrophilen um 50 %. Normalwerte werden nach 1 bis 7 Tagen erreicht. Bei einem von drei Patienten, die eine Höchstdosis von $40 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ ($5,12 \text{ Mio. IE/kg KG/Tag}$) erhielten, wurde ein Leukozytenwert von $50 \times 10^9/l$ am 5. Behandlungstag gemessen. Beim Menschen traten bei Dosierungen bis zu $40 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ außer Schmerzen im Bewegungsapparat keine anderen toxischen Erscheinungen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytokine, ATC Code: L03 AA10

Lenograstim (rHuG-CSF) gehört zu der Zytokin-Gruppe der biologisch aktiven Proteine, welche die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum regulieren.

Bei rHuG-CSF handelt es sich um einen Faktor, der die neutrophilen Vorläuferzellen stimuliert. Dies zeigt sich am Anstieg der CFU-S und CFU-GM-Werte im peripheren Blut.

GRANOCYTE induziert innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung einen deutlichen Anstieg der Neutrophilenzahlen im peripheren Blut.

Die Erhöhung der Neutrophilenzahlen ist innerhalb des Bereichs von $1-10 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ dosisabhängig. Bei der empfohlenen Dosierung induziert die wiederholte Gabe eine Verstärkung der Neutrophili-

Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen

Medra Organ System	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Laborveränderungen	Erhöhung LDH				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukocytose, Thrombozytopenie	Splenomegalie			Milzruptur (5)
Erkrankung des Nervensystems	Kopfschmerzen, Asthenie				
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem (3), Interstitielle Pneumonie, Pulmonare Infiltrate, Pulmonare Fibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes					Kutane Vasculitiden, Sweet's syndrome (4), Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Lyell's Syndrom
Erkrankungen des Muskel-/Skelettsystems	Knochenschmerzen, Rückenschmerzen	Schmerz (1)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
Erkrankungen des Immunsystems					Allergische Reaktion, Anaphylaktischer Schock
Hepatobiliäre Erkrankungen	Erhöhung ASAT/ALAT (2), Erhöhung alkalische Phosphatase				

- 1 Das Risiko für auftreten von Schmerz ist erhöht für Personen mit hohem Leukozytenwerten speziell bei Leukozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$
- 2 Ein vorübergehender Anstieg von ASAT und/oder ALAT wurde beobachtet. In den meisten Fällen, verbesserten sich die Leberwerte nach Absetzen von Lenograstim.
- 3 Einige der berichteten Atemwegsfälle mündeten in einem Lungenversagen oder in eine akute respiratorische Insuffizienz (ADRS) welche letal verlaufen können.
- 4 Sweet's Syndrom, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum wurden hauptsächlich bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen beschrieben, die bekanntermaßen mit einer neutrophilen Dermatoe einhergehen, aber auch bei nicht-maligner Neutropenie.
- 5 Milzruptur wurde sowohl bei gesunden Spendern, als auch bei Patienten nach Verabreichung von G-CSF berichtet. (siehe Abschnitt 4.4)

lenantwort. Die nach Anwendung von GRANOCYTE produzierten Neutrophilen zeigen normale chemotaktische und phagozytäre Funktionen.

Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren haben auch Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren stimulierende Eigenschaften bei menschlichen Endothelzellen in vitro gezeigt.

Die Anwendung von GRANOCYTE bei Patienten nach Knochenmarktransplantation oder nach zytotoxischer Chemotherapie führt zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer der Neutropenie und der damit verbundenen Komplikationen.

Die Anwendung von GRANOCYTE entweder als alleinige Therapie oder nach Chemotherapie dient zur Mobilisierung von Blutzustammzellen ins periphere Blut. Diese Blutzustammzellen können geerntet werden und nach einer hochdosierten Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation infundiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass diese reinfundierten Zellen, die durch Mobilisierung mit GRANOCYTE gewonnen wurden, die Hämatopoese rekonstituieren, die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantats

verkürzen und, verglichen mit einer autologen Knochenmarktransplantation, zu einer deutlichen Verkürzung der Dauer der Thrombozytopenie führen.

Zusammengefasste Daten aus 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 861 Patienten (n=411; ≥ 55 Jahre) ergaben eine vorteilhafte Nutzen-Risikobewertung für die Behandlung mit Lenograstim bei Patienten über 55 Jahre, die sich aufgrund einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie einer konventionellen Chemotherapie zu unterziehen hatten, mit Ausnahme von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit guter Zytogenetik, z.B. t (8; 21), t (15; 17) und inv (16).

Der Nutzen in der Subgruppe der Patienten über 55 Jahre definierte sich aus dem durch Lenograstim induzierten beschleunigten Anstieg der Neutrophilen, im höheren prozentualen Anteil der Patienten ohne Infektionen, in der geringeren Dauer von Infektionen, in der verringerten Hospitalisationsdauer sowie in der verkürzten Dauer einer i.v. Antibiotikatherapie. Dennoch gingen diese vorteilhaften Ergebnisse weder mit einer Verminderung der Inzidenz schwerer oder lebensbedrohlicher Infektionen noch mit einer

verringerten infektionsbedingten Mortalität einher.

Daten aus einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 446 Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie zeigten für die Subgruppe von 99 Patienten mit guter Zytogenetik eine geringere rezidivfreie Überlebensrate für den Lenograstimarm im Gegensatz zum Placeboarm. Darüber hinaus zeigte sich ein Trend zu einer verkürzten Gesamtüberlebensrate im Lenograstimarm im Vergleich zur Subgruppe mit schlechter Zytogenetik.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von GRANOCYTE ist dosis- und zeitabhängig.

Nach wiederholter intravenöser und subkutaner Gabe sind die maximalen Serumkonzentrationen (unmittelbar nach Beendigung der i.v. Infusion oder der s.c. Injektion) proportional zur applizierten Dosis. Unabhängig von der Art der Anwendung zeigte die wiederholte Gabe von GRANOCYTE keine Kumulation des Wirkstoffes.

Bei der empfohlenen Dosis beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von GRANOCYTE 30%. Nach subkutaner Applikation

beträgt das apparente Verteilungsvolumen (Vd) etwa 1 l/kg Körpergewicht und die mittlere Verweildauer nach subkutaner Dosierung etwa 7 Stunden.

Nach subkutaner Applikation von Lenograstim beträgt die apparente Serum-Eliminationshalbwertszeit etwa 3–4 Stunden im steady state (nach wiederholter Gabe) und ist nach wiederholter i.v. Infusion kürzer (1–1,5 Stunden).

Während wiederholter subkutaner Anwendung steigt die Plasma Clearance von rHuG-CSF um das 3fache (von 50 auf bis zu 150 ml/min) an. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis von Lenograstim wird unverändert renal ausgeschieden und es wird angenommen, dass es zu Peptiden metabolisiert wird.

Während wiederholter subkutaner Gabe von Lenograstim betragen die maximalen Serumspiegel etwa 100 pg/ml/kg Körpergewicht. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Lenograstim-Dosis und der Serumkonzentration sowie zwischen der Neutrophilen-Antwort und der Gesamtmenge von Lenograstim im Serum.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur akuten Toxizität (bis zu 1000µg/kg/Tag an Mäusen) und zur subakuten Toxizität (bis zu 100µg/kg/Tag an Affen) ergaben, dass bei einer Überdosierung die pharmakologischen Wirkungen in gesteigerter Form auftreten und reversibel sind.

Es gibt keine Hinweise aus Studien an Ratten und Kaninchen auf einem teratogenen Effekt von GRANOCYTE. Eine gehäufte Inzidenz von Aborten wurde bei Kaninchen beobachtet, Missbildungen traten nicht auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Pulver

- Arginin
- Phenylalanin
- Methionin
- Mannitol (E 421)
- Polysorbat 20 verdünnte Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses medizinische Produkt darf nicht mit anderen, als den in Abschnitt 6.6 erwähnten medizinischen Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit für GRANOCYTE® beträgt 2 Jahre. Nach Rekonstitution oder Verdünnung wird der umgehende Gebrauch empfohlen.

Jedoch wurde für das rekonstituierte/verdünnte medizinische Produkt eine Stabilität und Verwendbarkeit für 24 Stunden unter Lagerung bei 2°C–8°C (in einem Kühlschrank) nachgewiesen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

- Nicht über 30 °C lagern
- Nicht einfrieren
- Für die Beschreibung der Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten

ten medizinischen Produktes s. Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 13 Millionen IE:

- 105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
- + 2 Nadeln (19G und 26G)
- in einer Packungsgröße von 1 oder 5

Klinikpackungen

- 105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
- + 2 Nadeln (19G und 26G)
- in einer Packungsgröße mit 5 x 1 oder

- 105 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ 1 Glas)
- in einer Packungsgröße mit 5 x 1

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 34 Millionen IE:

- 263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
- + 2 Nadeln (19G und 26G)
- in einer Packungsgröße von 1 oder 5

Klinikpackungen

- 263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
- + 2 Nadeln (19G und 26G)
- in einer Packungsgröße mit 5 x 1 oder

- 263 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
- + 1ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ 1 Glas)
- in einer Packungsgröße mit 5 x 1

6.6 Vorsichtsmaßnahmen und Handhabung

Nicht verwendetes Produkt, nicht verwendete Lösung oder Abfall sollten entsprechend den lokalen Erfordernissen entsorgt werden. Unter Berücksichtigung möglicher mikrobieller Kontamination ist die vorgefüllte Spritze nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei GRANOCYTE Durchstechflaschen handelt es sich um Einzeldosisbehältnisse. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Granocyte Ampullen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Granocyte muss vor der subkutanen oder intravenösen Verabreichung rekonstituiert werden.

Zubereitung der rekonstituierten Granocyte Lösung

Mit Hilfe einer mit einer Nadel versehenen Spritze, den gesamten Inhalt einer Ampulle mit Lösungsmittel für Granocyte unter aseptischen Bedingungen entnehmen. Den gesamten Inhalt der Spritze in die entsprechende Durchstechflasche mit Granocyte überführen.

Mit Hilfe der 19G Nadel, die der Packung beiliegt, und der vorgefüllten Einmalspritze, befüllt mit dem Lösungsmittel für Granocyte zum Sofortgebrauch, den gesamten Inhalt einer vorgefüllten Spritze mit Lösungsmittel aseptisch in die Durchstechflasche mit Granocyte überführen.

Behutsam bis zur vollständigen Auflösung schütteln. Nicht heftig schütteln.

Die rekonstituierte parenterale Lösung erscheint farblos und partikelfrei.

Zubereitung für die subkutane Verabreichung

Herstellen einer rekonstituierten Granocyte Lösung, wie oben beschrieben.

Mit Spritze und Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Die Nadel entfernen und durch eine Nadel ersetzen, die für die subkutane Verabreichung geeignet ist.

Mit der Spritze und der 19G Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Die Nadel entfernen und durch die 26G Nadel ersetzen, die für die subkutane Verabreichung vorgesehen ist.

Unverzüglich durch subkutane Injektion verabreichen (Bezug auf Abschnitt 4.2 zu Voraussetzungen für die Verabreichung).

Zubereitung der Infusionslösung für die intravenöse Verabreichung

Wenn intravenös zu verabreichendes Granocyte nach der Rekonstitution verdünnt werden muss.

Herstellen einer rekonstituierten Granocyte Lösung, wie oben beschrieben.

Mit Spritze und Nadel, die sich noch an der Durchstechflasche befinden, die benötigte Menge an der rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen.

Verdünnen der rekonstituierten Granocyte Lösung auf die benötigte Konzentration durch Überführen der benötigten Menge in entweder eine 0,9% Kochsalzlösung oder eine 5% Glucose-Lösung.

Verabreichung über einen intravenösen Zugang (Bezug auf Abschnitt 4.2 zu Voraussetzungen für die Verabreichung). Granocyte ist mit den gebräuchlichen Infusions-Sets kompatibel, wenn es in 0,9% Natriumchloridlösung (Polyvinylchlorid- oder Glasampullen) oder in 5% Glucose-Lösung (Glasampullen) verdünnt ist.

Eine Verdünnung von Granocyte 13 Millionen IE/ml auf eine Endkonzentration unter 0,26 Millionen IE/ml (2 µg/ml) wird nicht empfohlen. Eine Durchstechflasche mit rekonstituiertem Granocyte 13 Millionen IE/ml soll nicht in mehr als 50 ml verdünnt werden.

Eine Verdünnung von Granocyte 34 Millionen IE/ml auf eine Endkonzentration unter 0,32 Millionen IE/ml (2,5 µg/ml) wird nicht empfohlen. Eine Durchstechflasche mit rekonstituiertem Granocyte 34 Millionen IE/ml soll nicht in mehr als 100 ml verdünnt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Chugai Pharma Marketing Ltd.
 Zweigniederlassung Deutschland
 Lyoner Straße 15
 60528 Frankfurt am Main
 Telefon: 069/663 000-0
 Telefax: 069/663 000-50

8. ZULASSUNGSNUMMERN

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml:
 32083.01.00
 GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml:
 28512.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
 VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml:
 05.01.1995/28.07.2003
 GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml:
 01.10.1993/28.07.2003

10. STAND DER INFORMATIONEN

Mai 2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin