



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

GRANOCYTE® 13 Millionen IE, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
 GRANOCYTE® 34 Millionen IE, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Wirkstoff: Lenograstim

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

- weißes lyophilisiertes Pulver
- Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke)

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.

Hinweis

Die sichere Anwendung von GRANOCYTE® in Verbindung mit antineoplastischen Arzneimitteln, die sich durch eine kumulative Myelotoxizität oder eine überwiegend gegen die megakaryopoetische Reihe gerichtete Myelotoxizität auszeichnen (Nitrosouharinstoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung von GRANOCYTE® könnte insbesondere die gegen die Thrombozyten gerichtete Toxizität derartiger Arzneimittel sogar verstärken.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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: Knochenmarktransplantation, konventionelle zytotoxische Chemotherapie, Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut nach Chemotherapie.

GRANOCYTE® 13 Millionen IE (13,4 Mio. I.E./Durchstechflasche) kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 0,7 m² eingesetzt werden.

GRANOCYTE® 34 Millionen IE (33,6 Mio. I.E./Durchstechflasche) 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.

4.2.1 Erwachsene

Bei 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, beginnend am Tag nach der Transplantation (s. Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 am 14. Tag nach der Knochenmarktransplantation sich die Neutrophilenwerte bei 50 % der Patienten erholt haben.

Bei Behandlung mit üblichem zytotoxischem Chemotherapieschema

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 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 Behandlung 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, beginnend am ersten Tag nach Beendigung der Chemotherapie verabreicht werden, bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenzahl wieder stabile, die Unterbrechung der Behandlung erlaubende Normwerte, erreicht hat.

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 intensiv chemotherapeutisch behan-

delt 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 intensiv 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 klinischen 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

GRANOCYTE® darf nicht angewendet werden bei Patienten oder Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile des Präparates.

GRANOCYTE® darf nicht benutzt werden, um die Dosis einer zytotoxischen Chemotherapie über allgemein akzeptierte Dosierungen und Dosierungsschemata hinaus zu steigern, da das Arzneimittel die Myelotoxizität, nicht aber die allgemeine Toxizität zytotoxischer Medikamente vermindern könnte.

GRANOCYTE® soll nicht gleichzeitig mit einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden.

GRANOCYTE® darf 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 GRANOCYTE® 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 soll GRANOCYTE® 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 $5 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ ($0,64 \text{ Mio. I.E./kg KG/Tag}$) 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 $5 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ ($0,64 \text{ Mio. I.E./kg KG/Tag}$) behandelt worden waren, beobachtet. Über unerwünschte Ereignisse, die direkt diesem Grad der Leukozytose zugeschrieben werden mussten, wurde nicht berichtet. Angesichts 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 Knochenmarktransplantation

Besondere Beobachtung muss auf die Erholung der Thrombozytenwerte gelegt werden, da in doppel-blinden, plazebokontrollierten Studien der Mittelwert der Thrombozytenzahl bei mit GRANOCYTE® behandelten Patienten niedriger war als in der Plazebogruppe. 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)

● Risiken in Verbindung mit einer Chemotherapie in höheren Dosen

Sicherheit und Wirksamkeit von GRANOCYTE® sind im Zusammenhang mit einer intensivierten Chemotherapie noch nicht belegt. GRANOCYTE® darf nicht benutzt 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 mit 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 ($\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34+ Zellen/kg KG}$) und damit eine ausreichende hämatologische Rekonstitution zu erreichen. Ein Transplantationsprogramm von peripheren Stammzellen sollte früh im Behandlungsverlauf des Patienten definiert und der Anzahl peripher mobilisierter Stammzellen vor Verabreichung einer hochdosierten Che-

motherapie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Falls die Werte niedrig sind, sollte dieses Programm durch andere Formen der Behandlung ersetzt werden.

Bestimmung der Stammzellausbeuten

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Methode der Quantifizierung der Blutstammzellen geschenkt werden, da die Ergebnisse der Durchflusszytometrieanalyse für CD34+-Zellen von Labor zu Labor variieren.

Die Minimalausbeute an CD34+-Zellen ist nicht genau definiert. Die Empfehlung einer Minimalausbeute von $\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34+ Zellen/kg KG}$, um eine adäquate hämatologische Rekonstitution zu erreichen, basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten. CD34+-Werte, die höher als $2,0 \times 10^6 \text{ Zellen/kg KG}$ 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 lokaler 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 ohne klinische Zeichen 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 zentral venösen Katheters sollte mit Hinblick auf den venösen Zugang bei der Auswahl der Spender möglichst vermieden werden.

Langzeitbeobachtungen von Spendern liegen für eine kleine Zahl von Versuchspersonen vor. Über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren wurden keine sich entwickelnden



Langzeitfolgeerscheinungen gemeldet. Dennoch kann die Möglichkeit der Stimulation eines malignen myeloischen Klon nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wird die systematische Dokumentation der Patientendaten und die Nachbeobachtung durch das Transplantationszentrum empfohlen.

- Bei Empfängern allogener, durch GRANOCYTE® mobilisierter, peripherer Stammzellen

Die allogene Stammzelltransplantation kann mit einem höheren Auftreten an chronischen 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln 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. Tierversuche zeigten eine Toxizität im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko beim Menschen ist unbekannt.

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

- Laktation

Die Anwendung vor GRANOCYTE® bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob GRANOCYTE® in die menschliche Muttermilch übergeht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine.

4.8 Nebenwirkungen

In der Knochenmarktransplantation

In doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien zeigte sich bei Patienten unter GRANOCYTE® ein niedrigerer Mittelwert der Thrombozytenzahl als bei Patienten unter Plazebo. Damit war jedoch keine Zunahme der unerwünschten Ereignisse im Hinblick auf den Blutverlust verbunden. Die mediane Anzahl der Tage bis zur letzten Thrombozyten-transfusion nach Knochenmarkstransplantation war in beiden Gruppen ähnlich.

In plazebo-kontrollierten 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 üblicherweise bei dem zugrundeliegenden Behandlungsschema zu erwarten sind. Als unerwünschte Ereignisse traten infektiös/entzündliche Erkrankungen der Mundhöhle, Fieber, Diarrhoe, Ausschlag, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Alopezie, Sepsis und Infektion auf.

Bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie

Die Sicherheit der Anwendung von GRANOCYTE® in Verbindung mit antineoplastischen Wirkstoffen, die sich durch kumulative Knochenmarktoxizität oder eine überwiegend gegen die megakaryopoetische Reihe gerichtete Toxizität auszeichnen (Nitrosoureinstoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung von GRANOCYTE® könnte sogar insbesondere die gegen die Thrombozyten gerichtete Toxizität derartiger Arzneimittel verstärken.

In Studien wurde bei Patienten, die mit GRANOCYTE® oder Placebo behandelt wurden, über dieselben häufigsten unerwünschten Ereignisse berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse wie Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen entsprachen denjenigen, die bei chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten auftraten.

Bei den mit GRANOCYTE® behandelten Patienten wurde über eine geringfügig erhöhte Inzidenz (etwa 10 % höher) an Knochenschmerzen sowie lokalen Reaktionen an der Einstichstelle (etwa 5 % höher) berichtet.

Bei der peripheren Blutstammzellmobilisierung

Wenn GRANOCYTE® an gesunde Personen verabreicht wird, werden meist Kopfschmerzen in 30 %, Knochenschmerzen in 23 %, Rückenschmerzen in 17,5 %, Asthenie in 11 %, Abdominalschmerz in 6 % und allgemeiner Schmerz in 6 % der Fälle beobachtet. Das Risiko von Schmerzen ist erhöht bei den Personen, die einen hohen Spitzenwert an Leukozyten haben, besonders bei Leukozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/l$. Leukozytose (Leukozyten $\geq 50 \times 10^9/l$) wurde in 24 % und apheresebedingte Thrombozytopenie (Blutplättchen $< 100 \times 10^9/l$) bei 42 % der

Spender gemeldet. Ein vorübergehender Anstieg der ASAT und/oder ALAT wurde bei 12 % und der alkalischen Phosphatase bei 16 % der Probanden beobachtet.

Andere Nebenwirkungen

- Immunologische Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurden allergische Reaktionen, in Einzelfällen bis zum anaphylaktischen Schock unter Behandlung mit GRANOCYTE® beobachtet.

- Pulmonale, thorakale und mediastinale Nebenwirkungen

Es wurde selten über Fälle pulmonaler Nebenwirkungen, einschließlich interstitielle Pneumonie, Lungenödem, Lungeninfiltrate und Lungenfibrose berichtet. Einige dieser berichteten Fälle mündeten in eine akute respiratorische Insuffizienz oder Schocklunge (ARDS), welche letal verlaufen können (siehe 4.4).

- Nebenwirkungen im Bereich der Haut und des Unterhautfettgewebes

Sehr selten wurden kutane Vaskulitiden unter GRANOCYTE® beobachtet. In sehr seltenen Fällen traten Fälle von Sweet's Syndrom, Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum auf. Sie wurden hauptsächlich bei Patienten mit Hämoblastosen beobachtet, die bekanntermaßen mit einer neutrophilen Dermatose einhergehen, aber auch bei nicht-maligner Neutropenie.

In sehr seltenen Fällen trat ein Lyell Syndrom auf.

- Laborveränderungen

Sehr häufig tritt eine vorübergehende Erhöhung der Serum-LDH auf, häufig wird eine vorübergehende Erhöhung von ASAT, ALAT und/oder der alkalischen Phosphatase unter Behandlung mit Lenograstim beobachtet. In den meisten Fällen normalisierten sich die Leberfunktionsparameter nach Absetzen von Lenograstim.

Milz: Häufige aber im Allgemeinen asymptomatische Fälle einer Splenomegalie und sehr seltene Fälle einer Milzruptur wurden sowohl bei gesunden Spendern als auch Patienten nach Verabreichung von G-CSF's berichtet (siehe 4.4).

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 µg/kg KG/Tag (5,12 Mio. I.E./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 µg/kg KG/Tag außer Schmerzen im Bewegungsapparat keine anderen toxischen Erscheinungen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

GRANOCYTE® (rHuG-CSF), gelistet in therapeutische Klasse L03 A A10, gehört zu den

biologisch aktiven Proteinen der Zytokin-Gruppe, 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 µg/kg KG/Tag dosisabhängig. Bei der empfohlenen Dosierung induziert die wiederholte Gabe eine Verstärkung der Neutrophilenantwort. Die nach Anwendung von GRANOCYTE® produzierten Neutrophilen zeigen normale chemotaktische und phagozytäre Funktionen.

Wie andere haematopoetische 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 Blutstammzellen ins periphere Blut. Diese Blutstammzellen 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 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 Lenograstim 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 Lenograstim keine Kumulation des Wirkstoffes.

Bei der empfohlenen Dosis beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Lenograstim 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. Es wird angenommen, dass Lenograstim zu Peptiden metabolisiert wird.

Während wiederholter subkutaner Gabe der empfohlenen Dosis 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 zur 1000 µg/kg/Tag an Mäusen) und zur subakuten Toxizität (bis zu 100 µg/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
Polysorbat 20
verdünnte Salzsäure

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Verdünnung von GRANOCYTE® 13 Millionen IE (13,4 Mio. I.E./Durchstechflasche) auf eine Endkonzentration unter 0,26 Mio. I.E./ml (2 µg/ml) bzw. von GRANOCYTE® 34 Millionen IE (33,6 Mio. I.E./Durchstechflasche) auf eine Endkonzentration unter 0,32 Mio. I.E./ml (2,5 µg/ml) wird nicht empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

Jedoch wurde nach Verdünnung auf eine Endkonzentration von nicht weniger als 0,26 Millionen I.E./ml (2 µg/ml) die Stabilität für 24 h nachgewiesen, wenn die Lösung von GRANOCYTE® 13 Millionen IE bei 2°C–8°C (im Kühlschrank) aufbewahrt wurde.

Jedoch wurde nach Verdünnung auf eine Endkonzentration von nicht weniger als 0,32 Millionen I.E./ml (2,5 µg/ml) die Stabilität für 24 h nachgewiesen, wenn die Lösung von GRANOCYTE® 34 Millionen IE bei 2°C–8°C (im Kühlschrank) aufbewahrt wurde.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

- Nicht über 30°C lagern
- Nicht einfrieren
- Nach Auflösung oder Verdünnung bei +2° bis 8°C lagern (im Kühlschrank)
- Nicht benötigte rekonstituierte oder verdünnte Lösungen entsorgen

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 13 Millionen IE:

105 µg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1 ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln
in einer Packung mit 1 oder 5

Klinikpackungen

105 µg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)
+ 1 ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
+ 2 Nadeln
in einer Packung mit 5 × 1 oder

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

Packungsgrößen von GRANOCYTE® 34 Millionen IE:

263 µg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)



+ 1 ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
 + 2 Nadeln
 in einer Packung mit 1 oder 5 Klinikpackungen

263 µg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)

+ 1 ml Lösungsmittel in einer vorgefüllten Einmalspritze (Typ 1 Glas)
 + 2 Nadeln
 in einer Packung mit 5 × 1 oder

263 µg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit Gummistopfen (Typ 1 Butyl-Gummi)

+ 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ 1 Glas)
 in einer Packung mit 5 × 1

6.6 Hinweise für die Handhabung

Bei GRANOCYTE® Durchstechflaschen handelt es sich um Einzeldosisbehältnisse.

Herstellung der Injektionslösung zur subkutanen Anwendung:

- Den gesamten entnehmbaren Inhalt (1,05 ml) einer Ampulle oder einer vorgefüllten Einmalspritze mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aseptisch mit Hilfe der 19G-Nadel der GRANOCYTE® Durchstechflasche hinzufügen.
- Leicht bewegen bis zur vollständigen Auflösung (etwa 5 Sekunden). Nicht heftig schütteln.
- Das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche mit Hilfe der 19G-Nadel entnehmen.
- Sofort durch subkutane Injektion mit der 26G-Nadel verabreichen

Herstellung der Infusionslösung:

- Den gesamten entnehmbaren Inhalt (1,05 ml) einer Ampulle oder einer vorgefüllten Einmalspritze mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aseptisch der GRANOCYTE® Durchstechflasche hinzufügen:
- Leicht bewegen bis zur vollständigen Auflösung (etwa 5 Sekunden). Nicht heftig schütteln.
- Das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche mit Hilfe der 19G-Nadeln entnehmen.
- Die resultierende Lösung mit 0,9 % Natriumchlorid- oder mit 5 % Glukoselösung verdünnen.
- Als intravenöse Infusion verabreichen.

Eine Verdünnung von GRANOCYTE® 13 Millionen IE (13,4 Mio. I.E./Durchstechflasche) auf eine Endkonzentration von weniger als 0,26 Mio. I.E./ml (2 µg/ml) bzw. von GRANOCYTE® 34 Millionen IE (33,6 Mio. I.E./Durchstechflasche) auf eine Endkonzentration von weniger als 0,32 Mio. I.E./ml (2,5 µg/ml) wird nicht empfohlen.

Auf keinen Fall sollte rekonstituiertes GRANOCYTE® 13 Millionen IE in mehr als 50 ml und GRANOCYTE® 34 Millionen IE in mehr als 100 ml verdünnt werden.

GRANOCYTE® ist verdünnt mit den gebräuchlichen Infusions-Sets kompatibel:

- in 0,9%iger Natriumchloridlösung (Polyvinylchlorid- oder Glasampullen)

– oder in 5%iger Glukoselösung (Glasampullen).

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:
 32083.01.00

GRANOCYTE® 34 Millionen IE:
 28512.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

GRANOCYTE® 13 Millionen IE:
 05. 01. 1995/28. 07. 2003

GRANOCYTE® 34 Millionen IE:
 01. 10. 1993/28. 07. 2003

10. STAND DER INFORMATIONEN

November 2004

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin