

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Granocyte 34

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Granocyte 34 enthält Lenograstim, ein rekombinantes Glykoprotein (rHuG-CSF), vergleichbar dem aus der menschlichen Zelllinie CHU-2 isolierten humanen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor. Lenograstim wird in einem Wirtssystem von Säugetierzellen, den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) exprimiert und glykosyliert.

Zusammensetzung des Lyophilisates von Granocyte 34:

- rHuG-CSF (Lenograstim) 33,6 Mio. I.E.¹ (263 Mikrogramm)

Zusammensetzung des Lösungsmittels:

Wasser für Injektionszwecke 1 ml

Sowohl das Produkt als auch das Lösungsmittel sind mit 5 % überfüllt. So beträgt das extrahierbare Lösungsmittelvolumen zur Auflösung des Lyophilisates 1,05 mg, um schließlich bis zu 1 ml gebrauchsfertiges Granocyte 34 zu gewinnen.

Granocyte 34 enthält 33,6 Mio. I.E. rHuG-CSF (263 µg) in 1 ml des rekonstituierten Produktes. Das rekonstituierte Produkt ist als Salzsäure Puffer mit einem pH von 6,5 formuliert, der 2,5 % Mannitol, 1 % Arginin, 1 % Phenylalanin, 0,1 % Methionin und 0,01 % Polysorbat 20 enthält.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel für die Injektion oder Infusion.

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 34 in Verbindung mit antineoplastischen Arzneimitteln, die sich durch eine kumulative Myelotoxizität oder eine überwiegend gegen die megakaryopoetische Reihe gerichtete Myelotoxizität auszeichnen (Nitrosoharnstoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung von Granocyte 34 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 34 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 34 (33,6 Mio. I.E./Durchstechflasche) kann bei Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 1,8 m² eingesetzt werden.

¹ gemessen nach der biologischen in vitro Bestimmungsmethode GNFS-60 im Vergleich zum internationalen WHO Standard für en humanen G-CSF

Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut bei alleiniger Therapie mit Granocyte 34 beträgt die empfohlene Dosis 10 µg (1,28 Mio. I.E.) pro kg KG täglich.

4.2.1 Erwachsene

Bei Knochenmarktransplantation

Granocyte 34 sollte täglich in der empfohlenen Dosis von 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m² Körperoberfläche (KO) pro Tag als 30minütige intravenöse Infusion, verdünnt in isotoner Kochsalzlösung oder als subkutane Injektion verabreicht werden, beginnend am Tag nach der Transplantation (siehe auch Abschnitt Hinweise für die Handhabung). 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 34 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 (siehe auch Abschnitt Hinweise für die Handhabung). Die tägliche Verabreichung von Granocyte 34 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 34 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 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 34 sollte Granocyte 34 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 erfahrenen Onkologen und/oder Hämatologen durchgeführt werden.

4.2.2 Ältere Patienten

In klinische Studien mit Granocyte 34 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 34 für Patienten im Alter von über 2 Jahren belegt.

4.3. Gegenanzeigen

Granocyte 34 darf nicht angewendet werden bei Patienten oder Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile des Präparates.

Granocyte 34 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 34 soll nicht gleichzeitig mit einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden.

Granocyte 34 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. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichung von Granocyte 34 bei Patienten mit Myelodysplasie, sekundärer akuter myeloischer Leukämie oder chronischer myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Deshalb darf Granocyte 34 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 34 die Progression eines myelodysplastischen Syndroms zur akuten myeloischen Leukämie beeinflusst. Deshalb sollte Granocyte 34 bei prämaligen 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 34 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. Angesichts des mit einer schweren Leukozytose verknüpften potentiellen Risikos sollten die Leukozytenzahlen jedoch während der Therapie mit Granocyte 34 regelmäßig kontrolliert werden. Falls die Leukozytenzahlen nach Durchlaufen des erwarteten Nadirs einen Wert von $50 \times 10^9/l$ überschreiten, muß Granocyte 34 unverzüglich abgesetzt werden.

Die Verabreichung von Granocyte 34 sollte unterbrochen werden, wenn unter Gabe von Granocyte 34 zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut die Anzahl der Leukozyten auf einen Wert von $> 70 \times 10^9/l$ ansteigt.

- Lunge

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

Die Behandlung mit Granocyte 34 sollte unterbrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

- Bei Knochenmarktransplantation

Die Wirkung von Granocyte 34 auf Inzidenz und Schweregrad akuter oder chronischer Transplantat-Wirt-Reaktionen ist nicht genau bestimmt worden.

- Risiken in Verbindung mit einer Chemotherapie in höheren Dosen

Sicherheit und Wirksamkeit von Granocyte 34 sind im Zusammenhang mit einer intensivierten Chemotherapie noch nicht belegt. Granocyte 34 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 34 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 34 nach Chemotherapie angewandt wurde als wenn Granocyte 34 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 Programm zur Übertragung von Blutstammzellen ins periphere Blut sollte frühzeitig im Behandlungsschema des Patienten definiert und der Anzahl mobilisierter Zellen 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 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 $\geq 2,0 \times 10^6$ 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 34 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 nach Möglichkeit vermieden und bei der Auswahl der Spender berücksichtigt werden.

Es sind in Einzelfällen Milzrupturen bei gesunden Spendern nach Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSFs) aufgetreten. Deshalb sollte die Milzgröße sorgfältig überwacht werden (Klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte erwogen werden bei Spendern, die über Schmerzen im linken Oberbauch oder der Schulter Spitze klagen.

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 34 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 34 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 34 noch nicht belegt.

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 34 im Zeitraum von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie nicht empfohlen. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen müssen noch in klinischen Studien untersucht werden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Granocyte 34 bei Schwangeren ist nicht belegt. Aus Studien an Ratten und Kaninchen haben sich keine Anzeichen einer Teratogenität von Granocyte 34 ergeben. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Abortinzidenz, nicht jedoch das Auftreten von Mißbildungen beobachtet. Daher muß bei der Anwendung von Granocyte 34 in der Schwangerschaft das mögliche Risiko für den Fötus gegen den erwarteten therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

Die Anwendung von Granocyte 34 bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Granocyte 34 in die menschliche Muttermilch übergeht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine

4.8 Nebenwirkungen

In der Knochenmarktransplantation

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Erholung der Thrombozytenwerte gewidmet werden, da in doppelblind-placebokontrollierten Studien die mittleren Thrombozytenzahlen bei den mit Granocyte 34 behandelten Patienten niedriger lagen als in der Placebo-Gruppe. Dies führte jedoch nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Blutverlusten und auch der durchschnittliche Zeitraum von der Knochenmarktransplantation bis zur letzten Thrombozyteninfusion war in beiden Gruppen vergleichbar.

In Placebo-kontrollierten Studien traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (15 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) mit gleicher Häufigkeit bei Granocyte 34 und Placebo-Patienten auf. Diese unerwünschten Ereignisse entsprachen denen, die üblicherweise bei dem zugrundeliegenden Behandlungsschema zu erwarten sind, waren offensichtlich nicht auf die Behandlung mit Granocyte 34 zurückzuführen, konnten durch die Behandlung mit Granocyte 34 jedoch auch nicht verhindert werden. 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 34 in Verbindung mit antineoplastischen 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 34 könnte insbesondere die gegen die Thrombozyten gerichtete Toxizität derartiger Arzneimittel sogar verstärken.

In Studien wurde bei Patienten, die mit Granocyte 34 oder Placebo behandelt wurden, über dieselben häufigsten unerwünschten Ereignisse berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen entsprachen denjenigen, die bei chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten auftraten.

Bei den mit Granocyte 34 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 34 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.

Es sind in Einzelfällen Milzrupturen aufgetreten bei gesunden Spendern, die G-CSF erhalten haben (s. Abschnitt 4.4).

Andere Nebenwirkungen

In einigen Fällen wurde über pulmonale Infiltrate berichtet, die zum Lungenversagen oder einer Schocklunge mit tödlichem Ausgang führen können.

Sehr selten wurde über allergische Reaktionen einschließlich Einzelfälle anaphylaktischer Schockreaktionen während der Behandlung mit Granocyte 34 berichtet.

Sehr selten wurde über Fälle einer Vaskulitis der Haut bei Patienten berichtet, die mit Granocyte 34 behandelt worden waren. Sehr selten wurde über Sweet's Syndrom, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum berichtet. Diese Nebenwirkungen sind überwiegend bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, die bekanntermaßen mit einer neutrophilen Dermatose einhergehen, aber auch bei Patienten mit nicht maligner Neutropenie beschrieben.

Darüber hinaus wurden sehr seltene Fälle von Lyell-Syndrom berichtet. Unter der Behandlung mit Granocyte 34 wurde ein Anstieg der ASAT, ALAT und/oder der alkalischen Phosphatase beobachtet. In den meisten Fällen besserten sich diese Leberfunktionsstörungen nach dem Absetzen von Granocyte 34.

4.9 Überdosierung

Studien zur akuten Toxizität (bis zu 1000 $\mu g/kg$ KG/Tag an Mäusen) und subakuten Toxizität (bis zu 100 $\mu g/kg$ KG/Tag an Affen) haben gezeigt, daß bei einer Überdosierung die pharmakologischen Wirkungen in gesteigerter Form auftreten und reversibel sind.

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit Granocyte 34 stehen nicht fest. Das Absetzen von Granocyte 34 führt üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Rückgang der zirkulierenden Neutrophilen um 50 %. Ausgangswerte werden nach 1 bis 7 Tagen erreicht. Bei einem von drei Patienten, die eine Höchstdosis von 40 $\mu g/kg$ 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 $\mu g/kg$ KG/Tag außer Schmerzen im Bewegungsapparat keine anderen toxischen Erscheinungen auf.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Granocyte 34 (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 34 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 $\mu g/kg$ KG/Tag dosisabhängig. Bei der empfohlenen Dosierung induziert die wiederholte Gabe eine Verstärkung der Neutrophilenantwort. Die nach Anwendung von Granocyte 34 produzierten Neutrophilen zeigen normale chemotaktische und phagozytäre Funktionen.

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

Die Anwendung von Granocyte 34 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 34 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 in Verbindung mit einer Knochemarktransplantation infundiert werden. Es konnte gezeigt werden, daß diese reinfundierten Zellen, die durch Mobilisierung mit Granocyte 34 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 (V_d) 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

L-Arginin, L-Phenylalanin, L-Methionin, Mannitol, Polysorbat 20, Salzsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Verdünnung von Granocyte 34 (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

Wie in den Bezugsländern angegeben.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Granocyte 34 sollte nicht über +30°C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

Nach Verdünnung auf eine Endkonzentration von nicht weniger als 0,32 Mio. I.E./ml (2,5 µg/ml) für Granocyte 34 wurde keine Abnahme der Aktivität beobachtet, wenn die Lösungen bei + 5°C oder + 25°C für 24 Stunden aufbewahrt wurden.

Granocyte 34 sollte nicht länger als 24 Stunden vor Verabreichung rekonstituiert und/oder verdünnt werden und die Lösungen sollten zwischen + 2°C und + 8°C aufbewahrt werden.

Nicht benötigte rekonstituierte oder verdünnte Lösungen sollten entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyophilisat (weißes, lyophilisiertes Pulver) in Durchstechflaschen (Glas) + 1 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in einer vorgefüllten Spritze (Glas) + 2 Injektionsnadeln (19 G für die Rekonstitution und 26 G für die Injektion).

oder Lyophilisat (weißes, lyophilisiertes Pulver) in Durchstechflaschen (Glas) + 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Wasser für Injektionszwecke) zur Rekonstitution und Injektion.

Packungsgrößen von Granocyte 34:

1 Durchstechflasche Trockensubstanz (33,6 Mio. I.E.) + 1 vorgefüllte Einmalspritze mit 1 ml Lösungsmittel

5 Durchstechflaschen Trockensubstanz (je 33,6 Mio. I.E.) + 5 vorgefüllte Einmalspritzen mit 1 ml Lösungsmittel

6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung (falls erforderlich)

Bei Granocyte 34 Durchstechflaschen handelt es sich um Einzeldosisbehältnisse.

Herstellung der Injektionslösung zum subkutanen Gebrauch:

- Den Inhalt einer Ampulle oder einer vorgefüllten Einmalspritze mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aseptisch der Granocyte 34 Durchstechflasche hinzufügen:

1,05 ml für Granocyte 34

- Leicht bewegen bis zur vollständigen Auflösung (etwa 5 Sekunden). Nicht heftig schütteln.
- Das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche entnehmen.
- Sofort durch subkutane Injektion verabreichen.

Herstellung der Infusionslösung:

- Den Inhalt einer Ampulle oder einer vorgefüllten Einmalspritze mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aseptisch der Granocyte 34 Durchstechflasche hinzufügen:

1,05 ml für Granocyte 34

- Leicht bewegen bis zur vollständigen Auflösung (etwa 5 Sekunden). Nicht heftig schütteln.
- Das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche entnehmen.
- Die resultierende Lösung mit 0,9 % Natriumchlorid- oder mit 5 % Glukoselösung verdünnen.
- Als intravenöse Infusion verabreichen.

Eine Verdünnung von Granocyte 34 (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 34 in mehr als 100 ml verdünnt werden.

Granocyte 34 ist verdünnt mit den gebräuchlichen Infusions-Sets kompatibel:

- in 0,9 %iger Natriumchloridlösung (Polyvinylchlorid- oder Glasampullen)
- oder in 5 %iger Glukoselösung (Glasampullen).

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324

8. Zulassungsnummer

37728.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

05.11.1999

10. Stand der Information

November 2001

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.