

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GRANOCYTE 34, 33,6 mln j.m, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml przygotowanego roztworu zawiera 33,6 mln j.m. (co odpowiada 263 mikrogramom) lenograstymu* (rHuG-CSF).

*Wytwarzany techniką rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *chinese hamster ovary*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: fenyloalanina.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych.

- Biały proszek.
- *Rozpuszczalnik*: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Granocyte 34 jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat w celu:

- skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów (z rozrostem nowotworowym niewywodzącym się ze szpiku kostnego) poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT, ang. *bone marrow transplantation*), u których występuje zwiększone ryzyko przedłużającej się, ciężkiej neutropenii.
- skrócenia czasu trwania ciężkiej neutropenii i towarzyszących jej powikłań u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej związanej z częstym występowaniem gorączki neutropenicznej.
- mobilizacja komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBPCs, ang. *peripheral blood progenitor cells*) u pacjentów i zdrowych dawców.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić wyłącznie w specjalistycznym ośrodku onkologicznym i (lub) hematologicznym.

Produkt Granocyte 34 można podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych lub infuzji dożylnych. Szczegółowe dane dotyczące usuwania pozostałości oraz instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

- Zalecana dawka dobową produktu Granocyte 34 to 150 µg (19,2 mln j.m.)/m² pc. na dobę, co odpowiada 5 µg (0,64 mln j.m.)/kg mc. na dobę w przypadku:
 - przeszczepienia obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego,
 - cytotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej,
 - mobilizacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBPC) po chemioterapii.

Granocyte 34 można stosować u pacjentów o powierzchni ciała do 1,8 m².

- Zalecana dawka dobową produktu Granocyte 34 stosowanego w monoterapii w celu mobilizacji PBPC to 10 µg (1,28 mln j.m.)/kg mc. na dobę.

Dorośli

- Po przeszczepieniu obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego
Produkt Granocyte 34 należy podawać w zalecanej dawce 150 µg (19,2 mln j.m.)/m² pc. na dobę w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu lub w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Pierwszej dawki nie należy podawać przed upływem 24 godzin od przeszczepienia szpiku. Podawanie produktu należy kontynuować do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie najniższą wartość (nadir), a następnie powróci do stałego poziomu umożliwiającego odstawienie produktu. W razie konieczności podawanie produktu można kontynuować maksymalnie przez 28 kolejnych dni.

Przewiduje się, że w ciągu 14 dni od przeszczepienia szpiku u 50% pacjentów nastąpi powrót liczby neutrofilów do wartości prawidłowych.

- Po cytotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej
Produkt Granocyte 34 należy podawać w zalecanej dawce 150 µg (19,2 mln j.m.)/m² pc. na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Pierwszej dawki nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii (patrz punkty 4.4 i 4.5). Podawanie produktu należy kontynuować do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie najniższą wartość (nadir), a następnie powróci do stałego poziomu umożliwiającego odstawienie produktu. W razie konieczności podawanie produktu można kontynuować maksymalnie przez 28 kolejnych dni.

W ciągu pierwszych dwóch dni leczenia może dojść do przemijającego zwiększenia liczby neutrofilów. Nie należy jednak przerywać podawania produktu Granocyte 34, ponieważ kontynuacja leczenia pozwoli wcześniej uzyskać nadir i umożliwi szybszy powrót liczby neutrofilów do wartości prawidłowych.

- W celu mobilizacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBPCs)
Po chemioterapii przeciwnowotworowej, produkt Granocyte 34 należy podawać codziennie w zalecanej dawce 150 µg (19,2 mln j.m.)/m² pc. na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Podawanie produktu rozpoczyna się w ciągu 1 do 5 dni po zakończeniu chemioterapii, zgodnie ze schematem chemioterapii użytym w celu mobilizacji.

Podawanie produktu Granocyte 34 należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Leukaferazę należy wykonać, gdy liczba leukocytów po osiągnięciu wartości najniższej (nadir) wzrasta, lub po dokonaniu oceny liczby komórek CD34⁺ we krwi przy użyciu zwalidowanej metody. U pacjentów, którzy nie byli poddawani długotrwałej chemioterapii, zwykle jednorazowa leukaferaza jest wystarczająca do osiągnięcia zalecanego minimalnego uzysku komórek CD34⁺ ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg mc.).

W przypadku mobilizacji PBPC przy użyciu samego Granocyte 34, produkt należy podawać codziennie w zalecanej dawce 10 µg (1,28 mln j.m.)/kg mc. na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego przez 4 do 6 dni. Leukaferazę należy wykonać między 5. a 7. dniem. U pacjentów, którzy nie byli poddawani długotrwałej chemioterapii, zwykle jednorazowa leukaferaza jest wystarczająca do osiągnięcia zalecanego minimalnego uzysku komórek CD34⁺ ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg mc.).

U zdrowych dawców podawanie lenograstymu w dawce 10 µg/kg mc. na dobę, podskórnie, przez 5 do 6 dni pozwala osiągnąć $\geq 3 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc. po wykonaniu jednej leukaferazy u 83% dawców, a po dwóch leukaferazach u 97% dawców.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Granocyte 34 obejmowały niewielką liczbę pacjentów w wieku do 70 lat. Nie przeprowadzono jednak szczegółowych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Z tego względu brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci w wieku powyżej 2 lat i młodzieży jest taka sama jak dla dorosłych, gdy Granocyte 34 jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu szpiku kostnego lub chemioterapii cytotoksycznej.

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące mobilizacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej po zastosowaniu dawki jak dla dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Granocyte 34 u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Granocyte 34 można stosować u pacjentów o powierzchni ciała do 1,8 m².

4.3 Przeciwwskazania

Granocyte 34 nie należy stosować u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Granocyte 34 nie należy stosować w celu zwiększenia dawek cytostatyków ponad ustalone dawki i schematy dawkowania, ponieważ lenograstym może zmniejszać miętoksycyzość cytostatyków, ale nie wpływa na ich ogólną toksyczość.

Granocyte 34 nie należy stosować jednocześnie z cytotoksyczną chemioterapią przeciwnowotworową.

Granocyte 34 nie należy stosować u pacjentów:

- z rozrostem nowotworowym wywodzącym się ze szpiku, innym niż ostra białaczka szpikowa *de novo*,
- z ostrą białaczką szpikową *de novo* u pacjentów w wieku poniżej 55 lat,
- i (lub) u pacjentów z ostrą białaczką szpikową *de novo*, z dobrym wynikiem badania cytogenetycznego, tzn. t (8 ;21), t (15 ;17) i inv (16).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

• Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów może stymulować *in vitro* wzrost komórek pochodzenia szpikowego i niektórych komórek pochodzenia pozaszpikowego.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Granocyte 34 u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wtórną ostrą białaczką szpikową i przewlekłą białaczką szpikową. Dlatego produktu Granocyte 34 nie należy stosować w tych wskazaniach. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby odróżnić transformację blastyczną w przewlekłej białaczce szpikowej od ostrej białaczki szpikowej.

W badaniach klinicznych nie określono wpływu produktu Granocyte 34 na przemianę zespołów mielodysplastycznych w ostrą białaczkę szpikową. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując produkt we wszystkich stanach przednowotworowych szpiku. W niektórych typach nowotworów może wyjątkowo dochodzić do ekspresji receptora G-CSF. W związku z tym należy

zachować ostrożność w przypadku zaobserwowania niespodziewanego wzrostu nowotworu w czasie stosowania rHuG-CSF.

- Dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną

U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną odnotowano zwiększone ryzyko wtórnej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych podczas stosowania CSFs. Porównywalne ryzyko zostało stwierdzone podczas systematycznego przeglądu wyników 25 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych u 12 804 dorosłych pacjentów z guzami litymi lub chłoniakami. Jednak to ryzyko nie miało negatywnego wpływu na długoterminowe wyniki u badanych dorosłych pacjentów. Dlatego Granocyte 34 powinien być stosowany u dzieci, w szczególności z korzystnym długoterminowym rokowaniem, tylko po dokładniejszej ocenie krótkoterminowych korzyści w porównaniu z długoterminowymi ryzykami.

- Leukocytoza

Nie obserwowano zwiększenia liczby leukocytów powyżej $50 \times 10^9/l$ w grupie 174 pacjentów, którym po przeszczepieniu szpiku podawano produkt w dawce $5 \mu g/kg$ mc. na dobę ($0,64 \text{ mln j.m./kg mc. na dobę}$). Liczbę leukocytów równą $70 \times 10^9/l$ lub większą obserwowano u mniej niż 5% pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię cytotoksyczną i produkt Granocyte 34 w dawce $5 \mu g/kg$ mc. na dobę ($0,64 \text{ mln j.m./kg mc. na dobę}$). Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z tym stopniem leukocytozy. Jednak biorąc pod uwagę możliwe ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia produktem Granocyte 34 należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek.

Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Granocyte 34, jeśli liczba leukocytów po wystąpieniu przewidywanego nadiru przekroczy $50 \times 10^9/l$.

Należy przerwać stosowanie produktu Granocyte 34, jeśli podczas mobilizacji PBPC liczba leukocytów osiągnie wartość $> 70 \times 10^9/l$.

- Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podaniu G-CSF opisywano rzadkie ($> 0,01\%$ i $< 0,1\%$) działania niepożądane dotyczące płuc, w szczególności śródmiąższowe zapalenie płuc.

Pacjenci z niedawno rozpoznanymi naciekami w płucach lub zapaleniem płuc mogą należeć do grupy wysokiego ryzyka.

Wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak: kaszel, gorączka i duszność, którym towarzyszą zmiany w obrazie radiologicznym (nacieki w płucach) i pogorszenie czynności płuc, może być pierwszymi objawami zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. ARDS, *acute respiratory distress syndrome*).

W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie produktu Granocyte 34 i zastosować odpowiednie leczenie.

- Przeszczepianie obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego

Należy zwrócić szczególną uwagę na powrót liczby płytek krwi do wartości prawidłowych, ponieważ w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną, średnia liczba płytek była mniejsza u pacjentów otrzymujących produkt Granocyte 34 w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Nie określono dokładnie wpływu produktu Granocyte 34 na częstość występowania oraz stopień ciężkości ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host-disease*).

- Cytotoksyczna chemioterapia przeciwnowotworowa

Nie zaleca się stosowania produktu Granocyte 34 w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii (patrz punkt 4.5).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Granocyte 34 z lekami przeciwnowotworowymi wykazującymi cechy narastającego lub dominującego działania mielotoksycznego w odniesieniu do prekursorów płytek krwi (pochodne nitrozomocznika, mitomycyna). Podawanie produktu Granocyte 34 może nasilać działanie toksyczne tych leków, szczególnie w odniesieniu do płytek krwi.

- Ryzyko związane ze zwiększeniem dawek chemioterapii

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Granocyte 34 w kontekście intensywnej chemioterapii. Nie należy stosować produktu Granocyte 34 w celu zmiany schematu dawkowania (skrócenie przerw między kursami chemioterapii) i (lub) zwiększenia dawek chemioterapii poza ustalone granice. W badaniu klinicznym II fazy pozaszpikowe oddziaływania toksyczne były czynnikami ograniczającymi intensyfikację chemioterapii z zastosowaniem Granocyte 34.

- Specjalne środki ostrożności przy mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej

Wybór metody mobilizacji

W badaniach klinicznych przeprowadzonych na tych samych populacjach pacjentów wykazano, że mobilizacja PBPC, oceniana w tym samym laboratorium, była większa, kiedy produkt Granocyte 34 stosowano po chemioterapii, niż sam. Jednakże wybór między dwoma metodami mobilizacji PBPC należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla każdego pacjenta.

Wcześniejsze leczenie radioterapią i (lub) lekami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy przebyli intensywne leczenie mielosupresyjne i (lub) radioterapię, mobilizacja PBPC może okazać się niewystarczająca do osiągnięcia zalecanego minimalnego uzysku komórek CD34⁺ ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺/kg mc.), a w konsekwencji uzyskania prawidłowego stanu krwi.

Na początku leczenia należy zaplanować procedurę przeszczepiania PBPC, zwracając szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek PBPC przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek jest niewystarczający, procedurę przeszczepiania PBPC należy zastąpić innymi metodami leczenia.

Ocena uzysku komórek krwiotwórczych

Należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej uzysku komórek krwiotwórczych, ponieważ wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się między laboratoriami.

Nie określono jednoznacznie minimalnego uzysku komórek CD34⁺. Zalecenie dotyczące minimalnego uzysku $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc. jest oparte na opublikowanych wynikach doświadczeń opisujących dostateczne wyrównanie hematologiczne. Uzyskanie komórek w ilości większej niż $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc. jest związane z szybszą normalizacją, także płytek, podczas gdy mniejszy uzysk skutkuje wolniejszą normalizacją.

- Zdrowi dawcy

Mobilizacja PBPC nie przynosi bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w oparciu o lokalnie obowiązujące regulacje prawne dotyczące dawców szpiku kostnego (Ustawa z dn. 01.07.2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów: Dz.U. z 2005 r. Nr 161, poz. 1411 z dn. 06.09.2005 r., z późn. zm.).

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Granocyte 34 u dawców w wieku powyżej 60 lat, dlatego nie zaleca się stosowania u nich metody PBPC. Zgodnie z przepisami prawnymi oraz ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych, niepełnoletni dawcy szpiku nie mogą być brani pod uwagę w ww. procedurach postępowania.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają określone kryteria kliniczne i laboratoryjne dla dawców szpiku kostnego, zwłaszcza w zakresie prawidłowych wartości hematologicznych.

U 24% badanych obserwowano znaczny stopień leukocytozę (liczba białych krwinek $\geq 50 \times 10^9/l$).

U 42% badanych obserwowano trombocytopenię związaną z aferezą (liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$) i sporadycznie po wykonaniu leukaferazy odnotowano wartości $< 50 \times 10^9/l$ płytek, czemu nie towarzyszyły inne kliniczne działania niepożądane, a liczba płytek powróciła do wartości prawidłowych. Zabiegu leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub ze znanymi zaburzeniami hemostazy. Jeśli jest konieczne wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ przed aferezą. Zwykle zabiegu aferezy nie należy przeprowadzać, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Przy doborze dawców należy zwrócić uwagę na dobry dostęp do żyły, w miarę możliwości należy unikać zakładania cewnika do żyły centralnej.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Obecnie trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Niemniej jednak nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, aby ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitoring dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat w celu zapewnienia kontroli długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, odnotowano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych ze strony płuc, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Granocyte 34 i rozpocząć odpowiednie leczenie.

- Biorcy allogenicznych obwodowych komórek macierzystych uzyskanych metodą mobilizacji przy użyciu produktu Granocyte 34

Przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych może być związane ze zwiększonym ryzykiem przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) i długotrwałe obserwacje dotyczące funkcjonowania przeszczepu są nieliczne.

- Inne ostrzeżenia specjalne

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Granocyte 34.

U pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych (np. w związku z wcześniejszą intensywną radioterapią i (lub) chemioterapią), odpowiedź na leczenie może być słabsza i bezpieczeństwo stosowania produktu Granocyte 34 nie zostało określone.

Częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe, przypadki powiększenia śledziony i bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony opisywano zarówno u zdrowych dawców, jak i u pacjentów otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFs). Dlatego należy dokładnie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

Produkt Granocyte 34 zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną, nie zaleca się stosowania produktu Granocyte 34 w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii (patrz punkt 4.4).

Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- **Ciąża**

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lenograstymu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Produktu Granocyte 34 nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania lenograstymu.

- **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy lenograstym przenika do mleka ludzkiego. Nie zbadano przenikania lenograstymu do mleka zwierząt. Podczas leczenia produktem Granocyte 34 należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu lenograstymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa u dzieci, młodzieży i osób dorosłych jest porównywalny.

- **Przeszczepienie obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego**

W badaniach z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, średnia liczba płytek krwi była mniejsza u pacjentów leczonych produktem Granocyte 34 w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Nie odnotowano jednak wzrostu częstości występowania działań niepożądanych związanych z utratą krwi, a średnia liczba dni między przeszczepieniem szpiku, a ostatnim przetoczeniem masy płytkowej była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.4).

- **Przeszczepienie obwodowych komórek macierzystych lub szpiku kostnego i neutropenia wywołana chemioterapią przeciwnowotworową**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszane działania niepożądane (15%) były takie same u pacjentów otrzymujących Granocyte 34 i placebo. Działania te dotyczyły typowych reakcji spotykanych w przebiegu procedur przygotowujących do przeszczepienia oraz u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych chemioterapią. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie i (lub) stany zapalne jamy ustnej, posocznica i zakażenie, gorączka, biegunka, ból brzucha, wymioty, nudności, wysypka skórna, łysienie i ból głowy.

- **Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były przemijające i łagodne do umiarkowanych: ból, ból kostny, ból pleców, astenia, gorączka, ból głowy i nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi.

Małopłytkowość i leukocytozę związane z aferazą obserwowano odpowiednio u 42% i 24% osób biorących udział w badaniu.

Obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe, przypadki powiększenia śledziony i bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony.

Opisywano rzadkie działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak: duszność, hipoksja lub krwioplucie, w tym bardzo rzadko zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) (patrz punkt 4.4).

Po pierwszym podaniu podskórnym lenograstymu bardzo rzadko opisywano reakcje alergiczne, w tym anafilaksję.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu. Bardzo często (≥ 10); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza Małopłytkowość	Powiększenie śledziony			Pęknięcie śledziony ⁽⁵⁾
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Astenia				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Obrzęk płuc ⁽³⁾ Śródmiąższowe zapalenie płuc Nacieki w płucach Zwłóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Zespół Sweeta ⁽⁴⁾ Rumień guzowaty Zgorzelinowe zapalenie skóry Zespół Lyella
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kostny Ból pleców	Ból ⁽¹⁾			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcje w miejscu podania			
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje alergiczne Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁽²⁾ Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej				

1/ Ryzyko wystąpienia bólu wzrasta u osób z dużą liczbą białych krwinek szczególnie, gdy liczba białych krwinek wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$.

- 2/ Obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i (lub) AlAT). W większości przypadków wyniki czynności wątroby uległy poprawie po zaprzestaniu stosowania lenograstymu.
- 3/ Niektóre z opisywanych przypadków działań niepożądanych ze strony układu oddechowego prowadziły do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne.
- 4/ Zespół Sweeta, rumień guzowaty i zgorzelińowe zapalenie skóry były opisywane głównie u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, którym, jak wiadomo, towarzyszy dermatoma neutrofilowa, jak również w przypadku neutropenii niezwiązanej z procesem nowotworowym.
- 5 / Przypadki pęknięcia śledziony opisywano zarówno u zdrowych dawców, jak i u pacjentów otrzymujących G-CSF (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Skutki przedawkowania produktu Granocyte 34 nie są znane (patrz punkt 5.3). Przerwanie leczenia produktem Granocyte 34 powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby krążących neutrofilów w ciągu 1–2 dni, a następnie normalizację ich liczby w ciągu 1–7 dni. Liczbę białych krwinek rzędu $50 \times 10^9/l$ stwierdzano u jednego na trzech pacjentów otrzymujących najwyższe dawki produktu Granocyte 34 40 µg/kg mc. na dobę (5,12 mln j.m./kg mc. na dobę) w 5. dniu leczenia. U ludzi dawki do 40 µg/kg mc. na dobę nie były związane z toksycznymi działaniami niepożądanymi, z wyjątkiem występowania bólu mięśniowo-szkieletowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące – czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, kod ATC: L03 AA10

Lenograstym (rekombinowany ludzki czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, rHuG-CSF, ang. *recombinant human granulocyte colony stimulating factor*) należy do grupy cytokin, białek o działaniu biologicznym, które regulują różnicowanie i wzrost komórek.

Lenograstym (rHuG-CSF) jest czynnikiem pobudzającym komórki prekursorowe szeregu granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów), za czym przemawia wzrost liczby komórek tworzących kolonie w śledzionie (CFU-S, ang. *colony forming units - spleen*) i komórek prekursorowych szeregu granulocytów i monocytów (CFU-GM, ang. *colony forming unit - granulocytes and macrophages*) we krwi obwodowej.

Granocyte 34 powoduje znaczny wzrost liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania.

Zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki w zakresie 1-10 µg/kg mc. na dobę. Powtarzanie zalecanych dawek powoduje nasilenie odpowiedzi ze strony neutrofilów. Neutrofile wytwarzane pod wpływem Granocyte 34 wykazują prawidłową aktywność chemotaktyczną i fagocytarną.

Podobnie jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonna.

Zastosowanie Granocyte 34 u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego lub leczonych z zastosowaniem chemioterapii cytotoksycznej prowadzi do znacznego skrócenia czasu trwania neutropenii i towarzyszących jej powikłań.

Zastosowanie Granocyte 34 w monoterapii lub po chemioterapii mobilizuje komórki krwiotwórcze krwi obwodowej. Te autologiczne komórki krwiotwórcze krwi obwodowej (PBPCs) można pobrać i

podać we wlewie po chemioterapii dużymi dawkami, zarówno zamiast, jak i dodatkowo do przeszczepu szpiku kostnego.

Wykazano, że ponowne podanie we wlewie dożylnym PBPCs, uzyskanych po mobilizacji z zastosowaniem Granocyte 34, prowadzi do przywrócenia hematopoezy i skraca czas do przyjęcia się przeszczepu, co prowadzi do znacznego zmniejszenia liczby dni przed zaprzestaniem podawania płytek krwi w porównaniu do autologicznego przeszczepu szpiku kostnego.

Zbiorecza analiza danych pochodzących z 3 badań z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych na grupie 861 pacjentów ($n = 411$; wiek ≥ 55 lat), wykazała korzystny współczynnik korzyść/ryzyko dla lenograstymu stosowanego u pacjentów powyżej 55. roku życia, otrzymujących tradycyjną chemioterapię w ostrej białaczce szpikowej *de novo*, z wyjątkiem przypadków ostrej białaczki szpikowej (AML) z dobrym wynikiem badania cytogenetycznego tzn. t (8 ;21), t (15 ;17) i inv (16).

Korzyści ze stosowania leku w podgrupie pacjentów powyżej 55. roku życia polegały na przyspieszeniu regeneracji neutrofilów, zwiększeniu odsetka pacjentów bez zakażeń, skróceniu czasu trwania zakażenia, czasu hospitalizacji, czasu prowadzenia antybiotykoterapii dożylniej. Jednakże ww. korzystne działania lenograstymu nie były związane ze zmniejszeniem ciężkich lub zagrażających życiu zakażeń, ani z obniżeniem śmiertelności w ich wyniku.

Dane z badania z grupą kontrolną placebo z podwójnie ślełą próbą prowadzonego na grupie 446 pacjentów z ostrą białaczką szpikową *de novo* wykazały, że w podgrupie 99 pacjentów z korzystnym wynikiem badania cytogenetycznego, czas przeżycia bez objawów choroby (. EFS, ang. *event-free survival*) był znamienne krótszy w grupie otrzymującej lenograstym, niż w grupie otrzymującej placebo. Obserwowano również trend w postaci niższego ogólnego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) w grupie otrzymującej lenograstym w porównaniu z podgrupą pacjentów, u których wynik badania cytogenetycznego był niekorzystny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu Granocyte 34 zależą od dawki i czasu podawania.

Podczas wielokrotnego podania (drogą dożylną i podskórną), maksymalne stężenie w surowicy (bezpośrednio po wlewie dożylnym lub po wstrzyknięciu podskórnym) jest proporcjonalne do wstrzykniętej dawki. Nie wykazano gromadzenia się produktu w tkankach w wyniku wielokrotnego podawania Granocyte 34 dwiema drogami podawania.

Bezwzględna dostępność biologiczna Granocyte 34 po podaniu zalecanej dawki leku wynosi 30%. Pozorna objętość dystrybucji (V_d , ang. *volume of distribution*) wynosi około 1 l/kg mc., a średni czas pozostawania leku w organizmie po podaniu podskórnym wynosi prawie 7 godz.

Pozorny okres półtrwania produktu Granocyte 34 w fazie eliminacji w surowicy po podaniu podskórnym wynosi około 3-4 godzin w stanie równowagi (podawanie wielokrotne). Jest on krótszy (1-1,5 godzin) po wielokrotnym wlewie dożylnym.

Klirens rHuG-CSF w osoczu zwiększa się trzykrotnie (z 50 do 150 ml/min) po wielokrotnym podaniu podskórnym. Mniej niż 1% lenograstymu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Uważa się, że lenograstym jest metabolizowany do peptydów. Po wielokrotnym podaniu drogą podskórną zalecanej dawki, maksymalne stężenie lenograstymu w surowicy jest zbliżone do 100 pg/ml/kg mc. Stwierdzono dodatnią korelację między dawką, a stężeniem produktu Granocyte 34 w surowicy, oraz między odpowiedzią ze strony neutrofilów i całkowitą ilością lenograstymu wykrywaną w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej na zwierzętach (po zastosowaniu dawki do 1000 µg/kg mc. na dobę u myszy) i toksyczności podostrej (dawki do 100 µg/kg mc. na dobę u małp) wykazały, że skutki przedawkowania obejmowały jedynie nasilone i odwracalne działanie farmakologiczne.

Badania na szczurach i królikach nie wykazały teratogenicznego działania Granocyte 34. U królików stwierdzono zwiększoną utratę płodów, ale nie zaobserwowano wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

L-arginina

L-fenyloalanina

L-metionina

D-mannitol

Polisorbat 20

Kwas solny

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji w rozpuszczalniku przechowywać 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Po rekonstytucji zalecane jest natychmiastowe użycie produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C, nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (typu I) zamknięta korkiem (z gumy butylowej typu I), aluminiowym kołpakiem i plastikowym kapsłem zawierająca proszek (33,6 mln j.m. (263 µg)) + 1 ml rozpuszczalnika w szklanej ampułko-strzykawce (szkło typu I) + 2 igły (19G przeznaczona do rozpuszczenia i 26G przeznaczona do podania leku) lub fiolka szklana (typu I) zamknięta korkiem (z gumy butylowej typu I), aluminiowym kołpakiem i plastikowym kapsłem zawierająca proszek + 1 ml rozpuszczalnika w ampułce szklanej (typu I) przeznaczonego do rozpuszczenia i podania.

1 opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem + 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem + 1 igłę 19G + 1 igłę 26G

5 fiolek z proszkiem + 5 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G

1 fiolkę z proszkiem + 1 ampulkę z rozpuszczalnikiem
5 fiolek z proszkiem + 5 ampulek z rozpuszczalnikiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania produktu

Fiolki produktu Granocyte 34 przeznaczone są do przygotowania pojedynczej dawki leku. Konieczna jest rekonstytucja produktu Granocyte 34 przed podaniem podskórnym lub dożylnym.

Przygotowanie roztworu Granocyte 34 (rekonstytucja)

W warunkach aseptycznych należy dodać cały rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) pobrany z ampulki lub znajdujący się w ampulko-strzykawce (używając igły 19G) do fiołki zawierającej produkt Granocyte 34.

Następnie zawartość fiołki należy delikatnie zmieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie należy wstrząsać energicznie.

Roztwór po rekonstytucji do podawania pozajelitowego jest przejrzysty i pozbawiony cząstek.

Roztwór po rekonstytucji należy użyć bezpośrednio po przygotowaniu. Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie produktu do podania podskórnego

Roztwór Granocyte 34 należy przygotować w sposób opisany powyżej.

Trzymając igłę i połączoną z nią strzykawkę w fiołce, należy pobrać wymaganą objętość roztworu.

Następnie igłę użytą do rekonstytucji (19G) należy zamienić na igłę do iniekcji podskórnych (26G).

Produkt należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (wymagania dotyczące podawania leku, patrz punkt 4.2).

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnej

W przypadku dożylnego podawania Granocyte 34, produkt po rekonstytucji należy rozcieńczyć.

Roztwór Granocyte 34 należy przygotować w sposób opisany powyżej.

Trzymając igłę i połączoną z nią strzykawkę w fiołce, należy pobrać wymaganą objętość roztworu.

Roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć do wymaganego stężenia poprzez wstrzyknięcie wymaganej objętości do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Roztwór należy podawać dożylnie (wymagania dotyczące podawania leku, patrz punkt 4.2).

Produkt Granocyte 34 nie wykazuje niezgodności farmaceutycznych z powszechnie stosowanymi zestawami do podawania dożylnego, jeśli roztwór został rozcieńczony w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu (w workach z chlorku poliwinyli i szklanych butelkach) lub w 5% roztworze glukozy (w szklanych butelkach).

Nie zaleca się rozcieńczania produktu Granocyte 34 (33,6 mln j.m./ml) do końcowego stężenia mniejszego niż 0,32 mln j.m./ml (2,5 µg/ml). Jednej fiołki Granocyte 34 po rekonstytucji nie należy rozcieńczać w objętości większej niż 100 ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHUGAI sanofi-aventis
20, Avenue Raymond Aron
92 165 Antony Cedex

Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7420

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 1997.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2008.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**