

Кратка характеристика на продукта**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****Granocyte 34****2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Lenograstim rHu G-CSF (ленограстим)33,6 милиона. IU**

(отговарящи на 263 µg) на ml след разтваряне.

* Произведен от клетки от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ) чрез рекомбинантна ДНК технология.

** измерени според in vitro биопроучването GNFS-60 в сравнение с Международния стандарт за човешки G-CSF на СЗО.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор

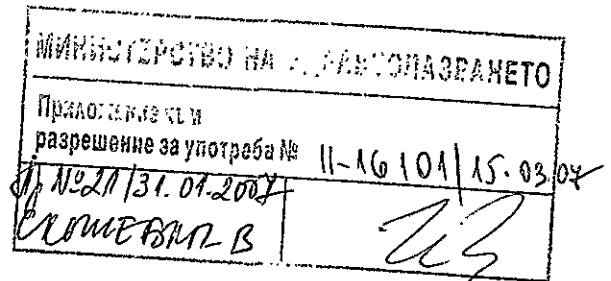
- Бял лиофилизиран прах
- Разтворител (вода за инжекции)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания:**

1. Съкращаване продължителността на неутропенията при пациенти (с немиелоидно малигнено заболяване), подлежащи на миелоаблационна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация (КМТ), когато е прието, че пациентът е изложен на опасност от продължителна тежка неутропения.
2. Съкращаване продължителността на тежката неутропения и свързаните с нея усложнения при пациенти, подлежащи на установена цитотоксична химиотерапия свързана със значителна честота на фебрилна неутропения.
3. Мобилизация на клетките предшественици в периферната кръв (КППК).

Забележка:

Безопасността при употребата на Granocyte 34 заедно с антинеопластични агенти, характеризиращи се с кумулативна или преобладаваща миелотоксичност спрямо тромбоцитния ред (нитрозурей, митомидин), още не е установена. Прилагането на



Granocyte 34 може дори да усилва токсичността на тези агенти, особено спрямо тромбоцитите.

4.2 Дозировка и начин на приложение:

Препоръчителната доза на Granocyte 34 е 150 µg (19,2 милиона IU) на m² телесна повърхност дневно, равняващи се на 5 µg (0,64 милиона IU) на kg телесно тегло дневно:

- При индуцирана от химиотерапия неутропения за трансплантация на костен мозък,
- След приложение на установена цитотоксична химиотерапия,
- При мобилизация на КППК след химиотерапия.

Granocyte 34 се прилага при пациенти с максимална телесна повърхност до 1,8 m².

За мобилизация на КППК само с Granocyte 34, препоръчителната доза е 10µg (1,28 милиона IU) на kg телесно тегло дневно.

Възрастни

След костномозъчна трансплантация, Granocyte 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 µg (19,2 милиона IU) на m² дневно под формата на 30-минутна интравенозна инфузия, разреден в изотоничен физиологичен разтвор или под формата на подкожна инжекция, като се започне в деня след трансплантацията (вж. „Указания за употреба и работа”).

Лечението трябва да продължи, докато премине очакваното най-ниско ниво и броят на неутрофилите се възстанови до стабилно ниво, позволяващо прекратяване на терапията, като ако се налага, може да се достигне до продължителност от максимум 28 последователни дни на лечение. Очаква се, че до 14-тия ден след костномозъчната трансплантация, при 50% от пациентите броят на неутрофилите да се възстанови до нормалното ниво или до ниво, което позволява спиране на терапията.

След приложение на установена цитотоксична химиотерапия, Granocyte 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 µg (19,2 милиона IU) на m² дневно под формата на подкожна инжекция, като се започне в деня след приключване на химиотерапията (вж. по-долу раздела относно указанията за употреба). Ежедневното приложение на Granocyte 34 трябва да продължи докато премине очакваното най-ниско ниво и броят на неутрофилите се възстанови до стабилно ниво, позволяващо прекратяване на терапията, като ако се налага, може да се достигне до продължителност от максимум 28 последователни дни на лечение.



В рамките на първите два дни от лечението може да настъпи преходно увеличение в броя на неутрофилите, но лечението с Granocyte 34 не трябва да се прекратява, тъй като следващото най-ниско ниво обикновено се получава по-рано и се възстановява по-бързо, ако лечението продължи.

При мобилизация на КППК след химиотерапия, Granocyte 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 µg (19,2 милиона IU) на m² дневно под формата на подкожна инжекция, като се започне в деня след приключване на химиотерапията и трябва да се продължи докато премине очакваното най-ниско ниво и броят на неутрофилите се възстанови до стабилно ниво, позволяващо прекратяване на терапията.

Левкоферезата трябва да се извърши, когато броят на левкоцитите след най-ниското ниво започва да се повишава или след определяне броя на CD34⁺ клетките в кръвта чрез валидиран метод. При пациенти с неинтензивна химиотерапия, една левкофереза често е достатъчна за получаване на минимално приемливо количество от не по-малко от 2,0 x 10⁶ CD34⁺ клетки на kg.

За мобилизация на КППК само с Granocyte 34, лекарственият продукт трябва да се прилага ежедневно в препоръчителна доза от 10µg (1,28 милиона IU) на kg телесно тегло дневно под формата на подкожна инжекция в продължение на 4 до 6 дни.

Левкоферезата трябва да се извърши между 5-ти и 7-ми ден.

При пациенти, които не са били подложени на интензивна химиотерапия, една левкофереза често е достатъчна за получаване на минимално приемливо количество от не по-малко от 2,0 x 10⁶ CD34⁺ клетки на kg.

При здрави донори, доза от 10µg (1,28 милиона IU) на kg дневно, приложена подкожно в продължение на 5-6 дни, позволява добив на не по-малко от 3 x 10⁶ CD34⁺ клетки с една левкофереза при 83% от индивидите и с 2 левкоферези при 97%.

Терапията трябва да се прилага единствено под наблюдение в специализиран онкологичен и/или хематологичен лечебен център.



Лица в напреднала възраст

Клиничните изпитвания с Granocyte 34 включваха малък брой пациенти на възраст до 70 години, но не са провеждани специални проучвания сред лица в напреднала възраст, ето защо не могат да се дадат специфични препоръки за дозировката.

Деца

Безопасността и ефикасността на Granocyte 34 при костно-мозъчна трансплантация са установени при деца на възраст над 2 години.

4.3 Противопоказания

Granocyte 34 е противопоказан при пациенти или лица с установена свръхчувствителност към лекарствения продукт или някоя от съставките му.

Granocyte 34 не трябва да се използва за увеличаване дозовата интензивност на цитотоксични химиотерапевтици, извън установените дози и дозови режими, тъй като лекарството може да понижи миелотоксичността без да повлияе на общата токсичност на химиотерапията.

Granocyte 34 не трябва да се прилага съвместно с цитотоксична химиотерапия.

Granocyte 34 не трябва да се прилага на пациенти с:

- миелоидна неоплазия, освен *de novo* остра миелоидна левкемия,
- *de novo* остра миелоидна левкемия при пациенти под 55 години и/или *de novo* остра миелоидна левкемия с добри цитогенетични параметри, т.е. t(8 ;21), t(15 ;17)
- и inv (16).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Малигнен клетъчен растеж

G-CSF може да усилва растежа на миелоидните клетки *in vitro*, а подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Не са установени безопасността и ефикасността от прилагането на Granocyte 34 при пациенти с миелодисплазия, вторична остра миелоидна левкемия или хронична миелогенна левкемия. Ето защо, Granocyte 34 не трябва да се използва при тези показания. Особено внимателно трябва да се диференцира диагнозата на бластната трансформация на хроничната миелоидна левкемия от острата миелоидна левкемия.

Клиничните проучвания не са установили дали Granocyte 34 повлиява прогресирането на миелодиспластичния синдром в остра миелоидна левкемия.



Granocyte 34 трябва да се прилага внимателно при всякакви пре-малигнени миелоидни състояния.

Тъй като някои тумори с неспецифични характеристики могат по изключение да експресират G-CSF рецептора, трябва да се внимава за случаи на неочакван повторен туморен растеж по време на терапия с rHuG-CSF.

Хиперлевкоцитоза

По време на клинични проучвания при някои от 174-те пациенти, третирани с 5µg/kg/дневно (0,64 милиона IU/kg/дневно) след костномозъчна трансплантация, не е наблюдаван брой на левкоцитите по-голям от $50 \times 10^9/l$. Брой на белите кръвни клетки от порядъка на $70 \times 10^9/l$ и повече, е наблюдаван при по-малко от 5% от пациентите получили цитотоксична химиотерапия и лекувани с Granocyte 34 в доза с 5µg/kg/дневно (0,64 милиона IU/kg/дневно). Не се съобщава за нежелани събития, които пряко могат да се свържат с тази степен на хиперлевкоцитоза.

С оглед потенциалните рискове, свързани с тежката левкоцитоза, по време на терапията с Granocyte 34 на редовни интервали, трябва да се извършва отчитане броя на белите кръвни клетки.

Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9/l$ след очакваната най-ниска стойност, прилагането на Granocyte 34 трябва да се преустанови незабавно.

По време на мобилизация на КППК, ако броят на левкоцитите нарасне над $70 \times 10^9/l$, прилагането на Granocyte 34 трябва да се преустанови.

Нежелани белодробни явления

Редки нежелани белодробни явления ($>0,01$ и $<0,1$), по-специално интерстициална пневмония, са били съобщавани след приложение на G-CSF.

Рискът от тези явления може да бъде увеличен при пациенти, при които наскоро е диагностицирана белодробна инфилтрация или пневмония.

Появата на белодробни симптоми, като например кашлица, повишена температура и диспнея, заедно с рентгенологични признаци за белодробни инфилтрати и нарушения на белодробната функция, могат да представляват предварителни признаци на респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS).

Granocyte 34 трябва да се спре и да се започне подходящо лечение.



Костномозъчна трансплантация

Трябва да се обърне специално внимание на регенерацията на тромбоцитите, тъй като контролираният проучвания показват по-нисък среден брой тромбоцити при пациенти, лекувани с Granocyte 34, отколкото при пациенти, получаващи плацебо.

Влиянието на Granocyte 34 върху честотата и тежестта на острата и хронична реакция на отхвърляне на трансплантата не е точно определено.

Опасности свързани с повишаване дозите на химиотерапията

Безопасността и ефикасността на Granocyte 34 във връзка с интензифицирана химиотерапия още не са установени.

Granocyte 34 не трябва да се използва за съкращаване, повече от установените граници, на интервалите между химиотерапевтичните курсове и/или за увеличаване на дозите на химиотерапията. Немиелоидните токсични явления се явиха ограничаващи фактори при проучване фаза II с Granocyte 34 за интензификация на химиотерапията .

Употреба при установени режими на цитотоксична химиотерапия

Употребата на Granocyte 34 не се препоръчва по време на 24-часовия период преди химиотерапия до 24 часа след приключване на химиотерапията (вж. 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“)

Специални предпазни мерки при мобилизация на КППК

Избор на мобилизационния метод

Клиничните проучвания, проведени сред една и съща популация пациенти показаха, че мобилизацията на КППК, оценена от същата лаборатория, е по-висока когато Granocyte 34 се използва след химиотерапия, отколкото когато се използва самостоятелно. Въпреки това, изборът между двата мобилизационни метода трябва да се направи по отношение общите цели на лечението за всеки индивидуален пациент.

Предходно подлагане на лъчетерапия и/или цитотоксични препарати

Пациентите, които са били подложени на интензивна предходна миелосупресивна терапия и/или лъчетерапия, могат да не покажат достатъчна мобилизация на КППК за постигане на минимален добив (не по-малко от 2×10^6 CD34⁺ клетки/kg), а отгук и достатъчно хематологично възстановяване.

В ранен етап от терапевтичния курс на пациента трябва да се набележи програма за трансплантация на КППК, като се обърне специално внимание върху броя на КППК



мобилизирани, преди прилагането на високодозова химиотерапия. Ако добивите са ниски, програмата за трансплантация на КППК, трябва да бъде заменена с други форми на лечение.

Оценка на добивите на КППК

Особено внимание трябва да се обърне върху метода за количествена оценка на добивите на клетки предшественици, тъй като резултатите от цитометричните анализи на броя на CD34⁺ клетките варират между различните лаборатории.

Препоръчителният от не по-малко от 2×10^6 CD34⁺ клетки/kg минимален добив, за да се постигне адекватно хематологично възстановяване, се основава върху публикуваните резултати. Минималният добив на CD34⁺ клетки не е точно дефиниран. Добиви, по-високи от 2×10^6 CD34⁺ клетки/kg, са свързани с по-бързо възстановяване, в това число и на тромбоцитите, докато по-ниските добиви водят до по-бавно възстановяване.

Мобилизация на КППК при здрави донори

Мобилизацията на КППК, процедура без пряка полза за здрави индивиди, трябва да е в съответствие с националното законодателство по отношение на костномозъчното донорство.

Ефикасността и безопасността на Granocyte 34 не са оценявани при донори на възраст над 60 години, поради което не може да бъде препоръчана мобилизация на КППК при тези индивиди. Въз основа на някои национални законодателства и липсата на специфични проучвания, не трябва да се избират малолетни донори.

Изборът на донор на костен мозък за мобилизация на КППК трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на стандартните клинични и лабораторни изследвания, особено на хематологичните критерии.

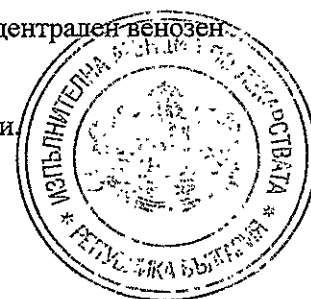
При 24% от изследваните лица беше наблюдавана подчертана левкоцитоза (WBC не по-малко от $50 \times 10^9/l$).

Свързана с левкоферезата тромбоцитопения (брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$), беше наблюдавана при 42% от изследваните лица, а в отделни случаи след левкофереза, бяха отбелязани стойности под $50 \times 10^9/l$ без проява на клинични признаци, като всички се възстановиха.

Ето защо, КППК мобилизация не трябва да се извършва при донори, които приемат антикоагулантна терапия или за които е известно, че имат нарушения в хемостазата. Ако се налага повече от една левкофереза, специално внимание трябва да се обърне на донори с тромбоцити преди процедурата под $100 \times 10^9/l$; по принцип, левкофереза не трябва да се извършва, ако тромбоцитите са под $75 \times 10^9/l$.

По възможност, при подбора на донори трябва да се вземе под внимание качеството на венозния достъп и когато е възможно да се избягва поставянето на централен венозен катетър.

Налице са данни за дългосрочно проследяване на малък брой донори.



Докладва се за проследяване до 6 години без проява на нежелани събития в дългосрочен план. Въпреки това, съществува риск от предизвикване на малигнено миелоидно клониране. Ето защо, препоръчително е центровете по афереза да водят системна документация и проследяване донорите на стволови клетки.

Реципиенти на алогенни периферни стволови клетки след мобилизация с Granocyte 34

Присаждането на алогенни стволови клетки може да бъде свързано с повишен риск от хронично отхвърляне на трансплантата, а данните за дългосрочното функциониране на присадките са оскъдни.

Други предпазни мерки

Безопасността и ефикасността на Granocyte 34 не са установявани при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция.

При пациенти със значително намален брой миелоидни клетки предшественици (напр. поради предшестваща интензивна лъчетерапия/химиотерапия), неутрофилният отговор понякога е снижен, и безопасността на Granocyte 34 не е установена.

След приложение на G-CSF, се съобщава за случаи на обикновено асимптоматична спленомегалия и изолирани случаи за руптура на слезката при здрави донори и пациенти. Следователно, размерът на слезката трябва да бъде внимателно наблюдаван (физикално изследване, ултразвук).

Трябва да се има предвид диагнозата за руптура на слезката, когато пациентът съобщава, че има болка в горната лява част на корема или рамото.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на Granocyte 34 не се препоръчва по време на 24-часовия период преди химиотерапия до 24 часа след приключване на химиотерапията (вж. 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Вероятните взаимодействия с други хемопоеични растежни фактори и цитокини още не са изследвани при клинични проучвания.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Granocyte 34 не е установена при бременни жени.

От изследванията върху мишки и плъхове няма данни Granocyte 34 да е тератогенен. Беше отчетена по-голяма честота на абортите при зайци, но не бяха наблюдавани малформации.



По време на бременност възможната опасност от Granocyte 34 за плода трябва да бъде оценена спрямо очакваната терапевтична полза.

Не се препоръчва Granocyte 34 да се прилага при кърмачки, тъй като не е известно дали Granocyte 34 се екскретира в човешката кърма.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Употреба при костномозъчна трансплантация

В контролирани проучвания средният брой тромбоцити беше по-нисък при пациентите, третирани с Granocyte 34, от този при пациентите на плацебо без повишаване честотата на случаите на кървене. Средният брой дни между трансплантацията и последното вливане на тромбоцити беше почти равен и при двете групи.

При контролирани проучвания честотата на най-често докладваните нежелани събития (15% в поне едната терапевтична група) бяха идентични при пациентите, третирани с Granocyte 34 и при тези на плацебо.

Нежеланите събития бяха същите като тези, обикновено свързани с основното състояние на пациентите и очевидно не бяха свързани с Granocyte 34. Тези явления включваха стоматити, повишена температура, диария, обрив, коремна болка, повръщане, алоpecia, сепсис и инфекция.

Употреба при индуцирана от химиотерапия неутропения

Безопасността при употреба на Granocyte 34 в комбинация с цитотоксични агенти с кумулативна костномозъчна токсичност или токсичност, преимуществено действаща спрямо тромбоцитния ред, като нитрозоурея и митомицин, не е установена.

Прилагането на Granocyte 34 може да доведе дори до усилване на токсичността спрямо тромбоцитите.

Най-често докладваните нежелани реакции при клинични проучвания, бяха едни и същи при пациентите третирани с Granocyte 34 и с плацебо.

Най-често докладваните нежелани събития бяха подобни на тези, наблюдавани при пациенти, лекувани с химиотерапия: алоpecia, гадене, повръщане, повишена температура и главоболие.

Съобщава се за малко по-висока честота на болките в костите и на реакциите в мястото на инжектиране (съответно около 10% и 5%) при пациенти, лекувани с Granocyte 34.



Мобилизация на КППК

При здрави индивиди, получаващи Granocyte 34, най-често докладваните клинични нежелани лекарствени реакции са главоболие при 30 %, болка в костите при 23 %, болка в гърба при 17,5 %, астения при 11 %, коремна болка при 6 % и болка при 6 %.

Рискът от поява на болка е по-голяма при лица с високи пикови стойности на броя на левкоцитите, особено когато левкоцитният брой е по-висок от $50 \times 10^9/l$.

Хиперлевкоцитоза от $50 \times 10^9/l$ и повече се съобщава при 24 % от лицата, а за свързана с левкаферезата тромбоцитопения (брой тромбоцити под $100 \times 10^9/l$) при 42 %.

Преходно повишение в нивата на АСТ и/или АЛТ и алкалната фосфатаза беше наблюдавано съответно при 12 % и 16 % от лицата.

Други нежелани лекарствени реакции

Ефекти върху имунната система: В много редки случаи, в хода на лечение с Granocyte 34 се съобщава за алергични реакции, в това число изолирани случаи на анафилактичен шок.

Гръдни и медиастинални респираторни нарушения: Съобщава се за редки нежелани белодробни реакции, включително интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и фиброза. Някои от тези реакции доведоха до дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром у възрастни (ARDS), понякога с фатален изход (вж.точка 4.4).

Кожни и подкожни ефекти: При пациенти лекувани с Granocyte 34 се съобщава за много редки случаи на кожен васкулит.

Съобщава се за много редки случаи на синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза), еритема нодозум и пиодермия гангренозум. Те са описани главно при пациенти с хематологични малигнени заболявания, състояния за които се знае, че са свързани с неутрофилни дерматози, но са описани и при неутропения несвързана с малигнени заболявания.

Докладвани са също и много редки случаи на синдром на Lyell.

Ефекти върху лабораторните изследвания: Често се съобщава за преходно увеличение на нивата на LDH. По време на лечение с ленограстим се съобщава за повишения в нивата на АСТ, АЛТ и/или алкалната фосфатаза. В повечето случаи, след прекратяване на терапията с ленограстим, чернодробните отклонения се нормализират.

Ефекти върху слезката: След приложение на G-CSF, се съобщава за случаи на обикновено асимптоматична спленоmegалия и изолирани случаи на руптура на слезката при здрави донори и пациенти (вж.точка 4.4).



4.9 Предозиране

Прекъсването на терапията с Granocyte 34 обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни, с възстановяване до нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни. При 1 от всеки 3 пациенти, получаващи максималната доза Granocyte 34, т.е 40 µg/kg/ден (5,12 милиона IU/kg/ден), на петия ден от лечението се наблюдава брой на левкоцитите приблизително $50 \times 10^9/l$.

Явленията от предозирането на Granocyte 34 не са установени.

При хора, дози от максимум 40 µg/kg/ден не са свързани с токсични явления, освен мускулно-скелетни болки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Растежен фактор

АТС код: L03 AA10

Granocyte 34 (rHuG-CSF), принадлежи към групата на цитокините, които са биологично активни протеини, които регулират клетъчната диференциация и клетъчния растеж.

rHuG-CSF стимулира растежа на клетките предшественици на неутрофилите, демонстриращо се от броя на CFU-S* и CFU-GM**, който се увеличава в периферната кръв.

Granocyte 34 предизвиква подчертано повишение броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа от прилагането. Повишението в броя на неутрофилите е дозозависимо в диапазона 1-10 µg/kg/ден. При повтаряне на препоръчаната доза се предизвиква усилване на неутрофилния отговор. Неутрофилите, образувани в отговор на Granocyte 34, показват нормална хемотаксична и фагоцитна функции.

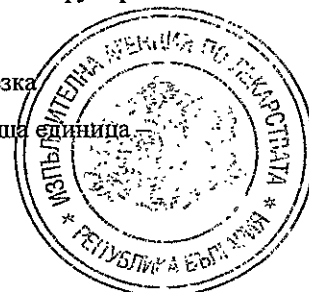
Както и другите хемопоетични растежни фактори, G-CSF проявява стимулиращи свойства по отношение на човешки ендотелни клетки *in vitro*.

Прилагането на Granocyte 34 при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или лекувани с цитотоксична химиотерапия, води до значително намаляване продължителността на неутропенията и свързаните с нея усложнения.

Granocyte 34, приложен самостоятелно или след химиотерапията, мобилизира хемопоетични клетки, предшественици в периферната кръв. Тези автоложни клетки, предшественици в периферната кръв (КППК), могат да бъдат взети и инфузирани след

* CFU-S (colony forming unit – spleen) – колонио-образуваща единица – слезка

** CFU-GM (colony forming unit – granulocyte/myelocyte) – колонио-образуваща единица – гранулоцити/макрофаги



прилагането на висока доза цитотоксична химиотерапия вместо или в допълнение към костномозъчна трансплантация. Инфузираните КППК, получени след мобилизация с Granocyte 34, възстановяват хемопоезата и намаляват времето за прихващане на присадката.

Следователно, скъсява се времето до отпадане на необходимостта от трансфузия на тромбоцити след автоложна костномозъчна трансплантация.

Обобщеният анализ на информацията от 3 двойно слепи плацебо-контролирани изпитвания, проведени върху 816 пациенти ($n=411 \geq 55$ години), демонстрира благоприятно съотношение полза/риск от прилагането на ленограстим при пациенти над 55 години, подложени на конвенционална химиотерапия по повод *de novo* остра миелоидна левкемия, с изключение на AML с добра цитогенетика, т.е. $t(8;21)$, $t(15;17)$ и *inv* (16).

Ползата от приложението на Granocyte 34 в подгрупата на пациентите над 55 години се проявява като ускорено възстановяване на неутрофилите, увеличаване процента на пациенти без инфекциозни епизоди, намаляване продължителността на инфекциите, намаляване продължителността на хоспитализациите, намаляване продължителността на интравенозната антибиотична терапия. Тези положителни резултати, обаче не са свързани с намаляване честотата на тежките или животозастрашаващи инфекции, нито с понижаване на смъртността, вследствие инфекции.

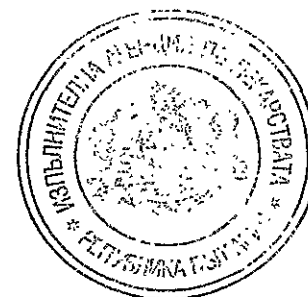
Данните от двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, проведено върху 446 пациенти с *de novo* остра миелоидна левкемия показват:

- в подгрупата на 99 пациенти с добра цитогенетика, времето за безпроблемната преживяемост е значително по-кратко в групата на ленограстим, отколкото в групата на плацебо. В допълнение, налице е тенденция към по-ниска обща преживяемост в групата на ленограстим в сравнение с групата на плацебо.
- не бяха установени същите резултати относно преживяемостта в подгрупата от пациенти с недобра цитогенетика.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Granocyte 34 е дозо- и време-зависима.

След многократно приложение, пиковите серумни концентрации в края на интравенозната инфузия или след подкожна инжекция, са пропорционални на инжектираната доза без доказателство за кумулативен ефект.



- В препоръчаната доза, абсолютната бионаличност на Granocyte 34 е 30%. Явният обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 1l/kg, а средното време на престой е близо 7 часа след подкожно приложение.
 - Явният серумен елиминационен полуживот на Granocyte 34 след подкожно инжектиране е приблизително 3-4 часа, при равновесно състояние (многократно приложение), и е по-къс (1-1,5 часа) при многократно интравенозно вливане.
- След многократно подкожно приложение, плазменият клирънс на gHuG-CSF се увеличава 3 пъти (от 50 на 150 ml/min).
- Малко количество Granocyte 34 се екскретира чрез урината непроменен (по-малко от 1% от дозата), тъй като може би Granocyte 34 се метаболизира до ендогенни пептиди. Пиковите серумни концентрации на Granocyte 34 са близо 100 pg/ml/kg телесно тегло след многократно подкожно инжектиране в препоръчаната доза. Налице е положителна зависимост между дозата и серумната концентрация на Granocyte 34 и между неутрофилния отговор и общото количество Granocyte 34, намиращо се в серума.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за остра токсичност (до 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$ при мишки) и подостра токсичност (до 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$ при маймуни), ефектите на предозиране се ограничиха до обратимо обостряне на фармакологичните ефекти. В проучвания с плъхове и зайци, Granocyte 34 не показва тератогенни ефекти. Беше наблюдавана увеличена честота на спонтанни аборти при зайци, но не се съобщи за малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: Arginine, Phenylalanine, Methionine, Mannitol, Polysorbate 20, Hydrochloric acid

Разтворител:

Watter for injection

6.2 Несъвместимости

Не се препоръчва разреждане на Granocyte 34 (33,6 милиона IU/флакон) до крайна концентрация под 0,32 милиона IU/ml (2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

6.3 Срок на годност

2 години



След разтваряне или разреждане се препоръчва незабавна употреба. Разтвореният лекарствен продукт обаче, е с доказана 24-часова стабилност между +2°C и +8°C (в хладилник) в разтвори с концентрация от най-малко 0,32 милиона IU/ml (2,5 µg/ml).

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над +30°C.

Да не се замразява

След разтваряне или разреждане, да се съхранява от +2°C до +8°C (в хладилник).

Неизползваното лекарство трябва да бъде изхвърлено.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, всеки съдържащ 263 µg прах + ампули от безцветно стъкло тип I, всяка, съдържаща 1 ml разтворител; кутия x 1 или x 5.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне.

Флаконите Granocyte 34 са предназначени само за еднократна употреба .

Приготвяне на разтвора за подкожно инжектиране:

- При асептични условия прибавете цялото възможно за изтегляне количество от една ампула разтворител (вода за инжекции) към флакона с Granocyte 34.
- Разклатете внимателно до пълно разтваряне (около 5 секунди). Не разклащайте енергично.
- Изтеглете от флакона нужния обем.
- Незабавно приложете чрез подкожна инжекция.

Приготвяне на инфузионните разтвори:

- При асептични условия прибавете цялото възможно за изтегляне количество от една ампула разтворител (вода за инжекции) към флакона с Granocyte.
- Разклатете внимателно до пълно разтваряне (около 5 секунди). Не разклащайте енергично.
- Изтеглете от флакона нужния обем.
- Разрежете получения разтвор в 0,9% натриев хлорид или в 5% разтвор на глюкоза.
- Незабавно приложете венозно.
- Не се препоръчва разреждане на Granocyte 34 (33,6 милиона IU/флакон) до крайна концентрация под 0,32 милиона IU/ml (2,5 µg/ml).



- В никакъв случай 1 флакон разтворен Granocyte 34 не трябва да се разрежда до повече от 100 ml.

При разреждане, Granocyte 34 е съвместим със стандартните комплекти за инжектиране:

- в 0,9% разтвор на натриев хлорид(поливинил хлоридни сакове или стъклени банки),
- или в 5% разтвор на глюкоза (стъклени банки).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chugai sanofi-aventis
20, avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

27.1.1997 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2007

