

Кратка характеристика на продукта**GRANOCYTE®34****ГРАНОЦИТ 34****1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Granocyte 34

Граноцит 34

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Граноцит 34 съдържа ленограстим, рекомбинантен гликопротеин (rHuG-CSF), еквивалент на Човешкия Гранулоцит колониостимулиращ фактор, изолиран от CHU-2, линия от човешки клетки. Ленограстим се отделя и глюкозилира в система от клетки на бозайник-гостоприемник, клетки от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ клетки).

Състав на лиофилизата:

rHuG-CSF (ленограстим)33,6 млн. IU* (263 микрограма)

* измерени според in vitro биопроучването GNFS-60 в сравнение с Международния стандарт за човешки G-CSF на C3O.

Състав на разтворителя:

Вода за инжекции.....1 ml.

Продуктът и разтворителят са с 5% повече от указаното върху опаковката. Поради това, възможният за изтегляне обем от разтворителя е 1,05 ml, който трябва да се използва за реконституирането на лиофилизата, за да се получи в крайна сметка 1 ml готов за употреба Граноцит 34.

Граноцит 34 съдържа 33,6 милиона международни единици rHuG-CSF (105 µg) в 1 ml разтворен продукт. Този продукт съдържа 2,5% манитол, 1% аргинин, 1% фенилаланин, 0,1% метионин, 0,01% полисорбат 20 и хлороводороден буфер q.s. до pH 6.5.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Разтворител за инжекции



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания:

- 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.
- Съкращаване продължителността на тежката неутропения и свързаните с нея усложнения при пациенти подлежащи на установена цитотоксична химиотерапия свързана със значителна честота на фебрилна неутропения.
- Мобилизация на клетките предшественици в периферната кръв (КППК).

Забележка: Безопасността при употребата на Граноцит 34 заедно с антинеопластични агенти характеризиращи се с кумулативна или предоминантна миелотоксичност спрямо тромбоцитния ред (нитрозурей, митомицин), още не е установена. Прилагането на Граноцит 34 може дори да усилва токсичността на тези агенти, особено спрямо тромбоцитите.

4.2 Дозировка и начин на приложение:

- Препоръчителната доза на Граноцит 34 е 150 μ g (19,2 млн. IU) на m^2 дневно, еквивалентни терапевтично на 5 μ g (0,64 млн. IU) на kg дневно при:
 - Трансплантация на костен мозък,
 - Установена цитотоксична химиотерапия,
 - Мобилизация на КППК след химиотерапия,
 Граноцит 33,6 млн. IU / флакон може да се прилага при пациенти с максимална телесна повърхност до 1,8 m^2 .
- За мобилизация на КППК само с Граноцит 34, препоръчителната доза е 10 μ g (1,28 млн. IU) на килограм дневно.

4.2.1 Възрастни

- При костномозъчна трансплантация
Граноцит 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 μ g (19,2 млн. IU) на m^2 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. по-долу раздела относно указанията за употреба). 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, 50% от пациентите постигат възстановяване на неутрофилите или ниво, което позволява спиране на терапията.



- При установена цитотоксична терапия

Граноцит 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 μg (19,2 млн. IU) на m^2 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 Граноцит 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 2 дни от лечението може да настъпи преходно увеличение в броя на неутрофилите, но лечението с Граноцит 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 клетки предшественици в периферната кръв (КППК)

След химиотерапия, Граноцит 34 трябва да се прилага ежедневно в препоръчаната доза от 150 μg (19,2 млн. IU) на m^2 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 минималното ниво започне да се повишава, или след оценка чрез достоверен метод на CD34^+ клетките в кръвта. При пациенти с неголяма химиотерапия, една левкофереза често е достатъчна за получаване на приемливо минимално количество ($\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клетки на килограм).

При мобилизация на КППК само с Граноцит 34, препаратът трябва да се прилага ежедневно в препоръчителна доза от 10 μg (1,28 млн. IU) на kg 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 с неголяма химиотерапия, една левкофереза често е достатъчна за получаване на приемливо минимално количество ($\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клетки на килограм).

При здрави донори, доза от 10 μg (1,28 млн. IU) на kg дневно приложена подкожно в продължение на 5-6 дни позволява добив на CD34^+ клетки $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ телесно тегло с еднократна левкофереза при 83% от индивидите, и с двукратна левкофереза при 97%.

Терапията трябва да се извършва единствено в сътрудничество с утвърден онкологичен и/или хематологичен център.

4.2.2 Лица в напреднала възраст

Клиничните изпитания с Граноцит 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.



4.2.3 Деца

Безопасността и ефективността на Граноцит 34 са установени при КМТ върху пациенти на възраст над 2 години.

4.3 Противопоказания

Граноцит 34 не трябва да се прилага при пациенти или лица с установена свръхчувствителност спрямо продукта или съставките му.

Граноцит 34 не трябва да се използва за увеличаване дозовата интензивност на цитотоксични химиотерапевтици отвъд установените дози и дозови режими, тъй като медикаментът може да понижи миелотоксичността, но не и общата токсичност на цитотоксичните препарати.

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

Граноцит 34 не трябва да се прилага върху пациенти с:

- миелоидно малигнено заболяване, освен *de novo* остра миелоидна левкемия,
- *de novo* остра миелоидна левкемия 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 специални предпазни мерки при употреба

- Малигнен клетъчен растеж

Гранулоцит колониостимулиращият фактор усилва растежа на миелоидните клетки *in vitro*, а подобни ефекти могат да се наблюдават *in vitro* и при някои немиелоидни клетки.

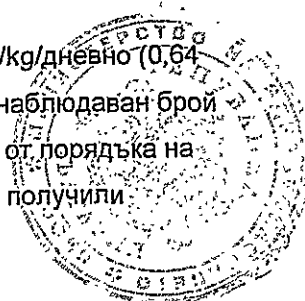
Не са установени безопасността и ефективността от прилагането на Граноцит 34 върху пациенти с миелодисплазия или вторична остра миелоидна левкемия или хронична миелогенна левкемия. Ето защо, Граноцит 34 не трябва да се използва при тези показания. Особено внимателно трябва да се диференцира диагнозата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

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

Граноцит 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.

- Левкоцитоза

При никой от 174-те клинично изследвани пациенти третирани с 5µg/kg/дневно (0.64 млн. единици/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 Граноцит 34 в доза с $5\mu\text{g/kg/дневно}$ ($0,64$ млн. единици/kg/дневно). Не се съобщава за нежелани явления, които пряко могат да се свържат с тази левкоцитоза. С оглед потенциалните рискове свързани с тежката левкоцитоза, по време на терапията с Граноцит 34 на редовни интервали трябва да се извършва отчитане броя на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9/\text{l}$ след очакваната най-ниска стойност, прилагането на Граноцит 34 трябва да се преустанови незабавно.

По време на мобилизация на КППК, ако броят на левкоцитите нарасне $>70 \times 10^9/\text{l}$, прилагането на Граноцит 34 трябва да се преустанови незабавно.

- Нежелани белодробни явления

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). Граноцит 34 трябва да се спре и да се започне подходящо лечение.

- При костномозъчна трансплантация

Влиянието на Граноцит 34 върху честотата и тежестта на острата и хронична трансплантационна болест не е точно определено.

- Опасности свързани с повишаване дозите на химиотерапията

Безопасността и ефективността на Граноцит 34 във връзка с интензифицирана химиотерапия още не са установени. Граноцит 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. Немецелондните токсични явления се явиха ограничаващи фактори при изследванията от фаза II за интензификация на химиотерапията с Граноцит 34.

- Специални предпазни мерки при мобилизация на клетки предшественици в периферната кръв.

Избор на мобилизационния метод

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

Предходно подлагане на лъчетерапия и/или цитотоксични препарати

Пациентите преживяли предходна разгърната миелосупресивна терапия и/или лъчетерапия, могат да не изявят достатъчна мобилизация на КППК за постигане на минимален добив ($\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{kg}$), а оттук и адекватно 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 клетки предшественици

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.

Минималният добив на $CD34^+$ клетки не е точно дефиниран. Препоръчителният минимален добив от $\geq 2 \times 10^6$ $CD34^+$ /kg $CD34^+$ клетки/kg се основава върху публикувания опит, за да се постигне адекватно хематологично възстановяване.

Добиви по-високи от $\geq 2 \times 10^6$ $CD34^+$ /kg $CD34^+$ клетки/kg са свързани с по-бързо възстановяване, в това число и на тромбоцитите, докато по-ниските добиви водят до по-бавно възстановяване.

- **При здрави донори**

Мобилизацията на КППК, която представлява процедура без пряка полза за здрави индивиди, трябва да влиза в съображение единствено след ясно очертаване на ограниченията в съответствие с местните законови положения свързани с костномозъчното донорство.

Ефективността и безопасността на Граноцит 34 не са оценявани при донори на възраст над 60 години, поради което процедурата не може да бъде препоръчана. Въз основа на някои местни законови положения и липсата на изследвания, не трябва да се избират малолетни донори.

Процедурата по мобилизация на КППК трябва да се обсъжда при донори, които отговарят на стандартните клинични и лабораторни критерии за избор на донор на костен мозък, особено нормални хематологични показатели.

При 24% от изследваните лица беше наблюдавана подчертана левкоцитоза ($Leuc. \geq 50 \times 10^9/l$). Свързана с левкоферезата тромбоцитопения ($Thr. < 100 \times 10^9/l$) беше наблюдавана при 42% от изследваните лица, а в отделни случаи след левкофереза бяха отбелязани стойности $< 50 \times 10^9/l$ без проява на свързани с това нежелани явления, като всички се възстановиха.

Ето защо, левкофереза не трябва да се извършва при донори приемачи 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 $< 100 \times 10^9/l$; по принцип, левкофереза не трябва да се извършва ако тромбоцитите са $< 75 \times 10^9/l$. По възможност, при подбора на донори трябва 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 последствия 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 дарителите на стволови клетки.

- При реципиенти на алогенни периферни стволови клетки мобилизирани с Граноцит 34

Присаждането на алогенни стволови клетки може да бъде свързано с повишен риск от хронична трансплантационна болест, а данните за дългосрочното действие на присадките са оскъдни.

- Други специални предупреждения

Безопасността и ефективността на Граноцит 34 не са установявани при пациенти със сериозно нарушение на чернодробната 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 Граноцит 34 не е установена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки спрямо цитотоксична терапия, прилагането на Граноцит 34 не се препоръчва в периода 24 часа преди – 24 часа след края на химиотерапията. Вероятните взаимодействия с други хемопоетични растежни фактори и цитокини още не са изследвани при клинични проучвания.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Граноцит 34 не е установявана при бременни жени. От изследванията върху мишки и плъхове няма данни Граноцит 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 Граноцит 34 за плода трябва да бъде оценена спрямо очакваната терапевтична полза. Не се препоръчва Граноцит 34 да се прилага при кърмачки, тъй като не е известно дали Граноцит 34 се екскретира в човешката кърма.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма такова.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- При костномозъчна трансплантация

Специално внимание трябва да се обърне върху възстановяването на тромбоцитите, тъй като при двойно слепите плацебо-контролирани изследвания средният брой тромбоцити беше по-нисък при пациентите третирани с Граноцит 34 от този при



пациентите на плацебо. Това обаче, не доведе до повишаване честотата на нежеланите явления свързани с кръвозагуба, и средният брой дни от КМТ до последното вливане на тромбоцити, беше почти равен и при двете групи. При плацебо-контролираните изследвания, най-често докладваните нежелани явления (15% в поне едната терапевтична група) се отчитаха с еднаква честота при пациентите третирани с Граноцит 34 и при тези на плацебо. Тези нежелани явления обикновено бяха свързани с основното състояние на пациентите и очевидно не бяха свързани с Граноцит 34, който не ги предотвратява. Явленията се състояха в инфекциозни/възпалителни нарушения на устната кухина, повишена температура, диария, обриви, коремни болки, повръщане, алоpecia, сепсис и инфекции.

- При химиотерапевтично предизвикана неутропения
Безопасността при употреба на Граноцит 34 с антинеопластични агенти с кумулативна костномозъчна токсичност или токсичност преимуществено спрямо тромбоцитния ред (нитрозоурея, митомицин) не е установявана. Прилагането на Граноцит 34 може да доведе дори до усилване на токсичността спрямо тромбоцитите. Най-често докладваните нежелани явления по време на изследвания, бяха едни и същи при пациентите третирани с Граноцит 34 и с плацебо. Най-честите нежелани явления бяха алоpecia, гадене, повръщане, повишена температура и главоболие, подобни на тези наблюдавани при пациенти с карцином третирани с химиотерапия. При пациентите третирани с Граноцит 34 се съобщава за малко по-висока честота на болките в костите (с около 10% по-висока) и на реакциите в мястото на инжектиране (с около 5% по-висока).
- При мобилизация на клетки предшественици в периферната кръв
Когато Граноцит 34 се приложи върху здрави индивиди, най-често докладваните клинични нежелани лекарствени реакции са главоболие при 30%, болки в костите при 23%, болки в гърба при 17,5%, астения при 11%, коремни болки при 6% и други болки при 6% от лицата. Опасността от поява на болки е по-голяма при лица с високи пикови стойности на броя на левкоцитите, особено когато левкоцитите са $\geq 50 \times 10^9/l$. За левкоцитоза $\geq 50 \times 10^9/l$ се съобщава при 24% от донорите, а за свързана с левкоферезата тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) - при 42%. Преходно повишение на СГОТ и/или СГПТ беше наблюдавано при 12% от лицата, а на алкалната фосфатаза – при 16%.
- Други нежелани лекарствени явления
В някои случаи беше докладвано за белодробни инфилтрати водещи до дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром у възрастни (ARDS), който може да доведе до смърт.
В много редки случаи, в хода на третиране с Граноцит 34 се съобщава за алергични реакции, в това число изолирани случаи на анафилактичен шок.



При пациенти третирани с Граноцит 34 се съобщава за много редки случаи на кожен васкулит.

Съобщава се за много редки случаи на синдром на Sweet, 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.

По време на третиране с ленограстим се съобщава за повишения в СГОТ, СГПТ и/или алкалната фосфатаза. В повечето случаи, след прекратяване на терапията с ленограстим, чернодробните отклонения се нормализират.

4.9 Предозиране

Изследванията върху животни за остра токсичност (до 1000 $\mu\text{g/kg/ден}$ при мишки) и подостра токсичност (до 100 $\mu\text{g/kg/ден}$ при маймуни) показаха, че явленията от предозирането се ограничават до разширен и обратим фармакологичен ефект. Явленията от предозирането на Граноцит 34 не са установявани. Прекъсването на терапията с Граноцит 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 един от всеки трима пациенти получаващи максималната доза Граноцит 34, т.е. 40 $\mu\text{g/kg/ден}$ (5,12 млн. IU/kg/ден), на 5-тия ден от лечението се наблюдава брой на левкоцитите приблизително $50 \times 10^9/\text{l}$. При хора, дози от максимум 40 $\mu\text{g/kg/ден}$ не са свързани с токсични странични лекарствени явления, освен мускулно-скелетни болки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Граноцит 34 (rHuG-CSF), отбелязан в терапевтичната класификация като L03 A A10, принадлежи към цитокиновата група на биологично активните протеини, които регулират клетъчната диференциация и клетъчния растеж.

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

Граноцит 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 $\mu\text{g/kg/ден}$. При повтаряне на препоръчаната доза, се предизвиква усилване на неутрофилния отговор.

* CFU-S (colony forming unit – spleen) – образуваща колонии единица – далак

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



Неутрофилите образувани в отговор на Граноцит 34 демонстрират нормална хемотаксична и фагоцитна функции.

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

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

Граноцит 34 се прилага или самостоятелно, или след като химиотерапията мобилизира хемопоеични клетки предшественици в периферната кръв. Тези автоложни клетки предшественици в периферната кръв (КППК) могат да бъдат взети и инфузирани след прилагането на висока доза цитотоксична химиотерапия, или вместо, или в допълнение към костномозъчна трансплантация.

Доказано беше, че реинфузираните КППК получени след мобилизация с Граноцит 34 възстановяват хемопоезата и намаляват времето за прихващане на присадката, което води до подчертано намаляване броя на дните до постигане на тромбоцитна независимост в сравнение с автоложна костномозъчна трансплантация.

Обобщеният анализ на информацията от 3 двойно слепи плацебо-контролирани изследвания 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 в подгрупата на пациентите над 55 години се явява по отношение индуцираното от ленограстим ускорение на възстановяването на неутрофилите, увеличаване процента на пациенти без инфекциозни епизоди, снижаване продължителността на инфекциите, снижаване продължителността на хоспитализациите, снижаване 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 слепо плацебо-контролирано изследване проведено върху 446 пациенти с *de novo* остра миелоидна левкемия показват, че в подгрупата на 99 пациенти с добра цитогенетика, безпроблемната преживяемост е значително по-ниска в групата на ленограстим, отколкото в групата на плацебо, и е налице тенденция към по-ниска обща преживяемост в групата на ленограстим в сравнение с данните от подгрупата с недобра цитогенетика.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

При многократно дозиране (интравенозно и подкожно), пиковите серумни концентрации (незабавно след интравенозната инфузия или след подкожното инжектиране) са



пропорционални на инжектираната доза. Многократното дозиране на Граноцит 34 и по двата начина на инжектиране не дава данни за кумулиране на медикамента.

В препоръчаната доза, абсолютната бионаличност на Граноцит 34 е 30%. Явният обем на разпределение (V_d) е приблизително 1l/kg телесно тегло, а средното време на престой е близо 7 часа след подкожно приложение.

Явният серумен елиминационен полуживот на Граноцит 34 (подкожно инжектиране) е приблизително 3-4 часа, при steady state (многократно дозиране), и е по-къс (1-1,5 часа) при многократно интравенозно вливане.

При многократно подкожно дозиране, плазменият клирънс на γ HuG-CSF се увеличава трикратно (от 50 на 150 ml/min). По-малко от 1% Граноцит 34 се екскретира чрез урината непроменен и се приема, че Граноцит 34 се метаболизира до пептиди. При многократно подкожно дозиране в препоръчаната доза, пиковите серумни концентрации на Граноцит 34 са близо 100 $\mu\text{g/ml/kg}$ телесно тегло. Налице е положителна зависимост между дозата и серумната концентрация на Граноцит 34 и между неутрофилния отговор и общото количество Граноцит 34 навлязло в серума.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните съставки

L-Arginine -10mg

L-Phenylalanine -10mg

L-Methionine – 1mg

Mannitol - 25mg

Polysorbate 20- 0.1mg

Hydrochloric acid q.s. pH –6.5

Water for inj. 1ml

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

При съхранение между +2°C и +25°C, срокът на годност на Граноцит 34 е 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

- Граноцит 34 трябва да се съхранява при температура между +2°C и +25°C. Краткотрайното излагане на флаконите на по-високи температури (максимално до 2 седмици при +30°C) не повлиява стабилността на продукта.
- При разреждане на Граноцит 34 (33,6 млн. IU/флакон) до крайна концентрация над 0,32 млн. IU/ml (2,5 $\mu\text{g/ml}$) и съхранение на разрежения разтвор при +25°C в продължение на 24 часа, не се наблюдава спадане на активността.



- Граноцит 34 не трябва да се реконституира и/или разрежда повече от 24 часа преди прилагане, а разтворът трябва да се съхранява в хладилник при $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$.
- Неизразходваното количество разтвор трябва да бъде изхвърлено.

6.5 Състав и съдържание на опаковката

Лиофилизат (бял лиофилизиран прах) във флакон (стъклен)

+ 1 ml разтворител (вода за инжекции) във фабрично напълнена спринцовка (стъклена)

+ 2 игли (19G за реконституиране и 26G за прилагане);

или лиофилизат (бял лиофилизиран прах) във флакон (стъклен)

+ 1 ml разтворител (вода за инжекции) в ампула (стъклена) за реконституиране и

приложение.

Граноцит 34 се предлага в.

1 опаковка 5 x 1 [33,6 млн. IU (263 μg)] флакон + 5 x 1 (1 ml) ампула с разтворител.

6.6 Указания за употреба

Флаконите Граноцит 34 са предназначени само за еднократно дозиране.

Приготвяне на разтвора за подкожно инжектиране:

- Асептично прибавете цялото възможно за изтегляне количество от една ампула или една фабрично напълнена спринцовка с разтворител (вода за инжекции) към флакона с Граноцит 34:

1,05 ml за Граноцит 34.

- Разклатете внимателно до пълно разтваряне (около 5 секунди). Не разклащайте енергично.
- Изтеглете от флакона нужния обем.
- Незабавно инжектирайте подкожно.

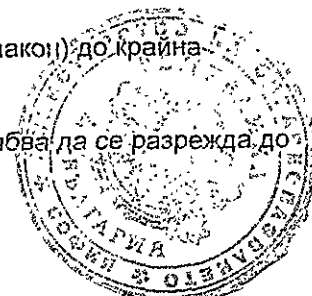
Приготвяне на инфузията.

- Асептично прибавете цялото възможно за изтегляне количество от една ампула или една фабрично напълнена спринцовка с разтворител (вода за инжекции) към флакона с Граноцит 34:

1,05 ml за Граноцит 34.

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

В никакъв случай 1 флакон реконституиран Граноцит 34 не трябва да се разрежда до повече от 100 ml.



При разреждане, Граноцит 34 е съвместим със стандартно наличните комплекти за инжектиране:

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Chugai-Aventis

20 Avenue Raymond Aron 92165 Antony Cedex, FRANCE

Производител ; Chugai Pharmaceutical Co Ltd Japan

8. НОМЕР НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Граноцит 34: 970 0002/31 01 1997

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ОДОБРЯВАНЕ

31 01 1997

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯТА НА ТЕКСТА

Юли 2000

