

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRANOCYTE 13 milj. IU/ml injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
GRANOCYTE 13 milj. IU/ml injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenograstiimi* (rHuG-CSF) 13,4 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (vastaten 105 mikrogrammaa)/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen

* Tuotettu yhdistelmä-DNA -tekniikalla CHO-soluissa (Chinese hamster ovary).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: fenyylialaniini.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- /infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektio- /infuusiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten, esitäytetty ruisku

- Valkoinen kuiva-aine
- *Liuotin*: kirkas, väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Granocyte on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja yli 2-vuotiaiden lasten hoitoon seuraavissa käyttöaiheissa:

- Neutropenian keston lyhentäminen potilailla (joilla on muu kuin myeloinen maligniteetti), jotka saavat myeloablatiivisen hoidon ja sen jälkeen luuytimen siirron silloin, kun potilaalla katsotaan olevan lisääntynyt pitkittyneen vaikean neutropenian riski.
- Vaikean neutropenian keston lyhentäminen ja siihen liittyvien komplikaatioiden vähentäminen potilailla, jotka saavat vakaintunutta sytostaattihoitoa, johon liittyy merkitsevä kuumeisen neutropenian esiintyvyys.
- Veren esisolujen mobilisaatio (PBPC) potilailla ja terveillä luovuttajilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Granocyte voidaan antaa ihonalaisena injektiona tai infuusiona laskimoon. Tarkemmat ohjeet valmisteen käsittelystä ja käyttökuntoon saattamisesta ovat kohdassa 6.6.

Annostus

Hoidon voi antaa vain onkologiaan ja/tai hematologiaan perehtyneen keskuksen valvonnassa.

Suosittelun Granocyte-annos on 19,2 milj. IU (150 mikrog)/m²/vrk. Se vastaa terapeuttisesti 0,64 milj. IU (5 mikrog)/kg/vrk -annosta

- perifeeraalisten kantasolujen tai luuytimen siirrossa
- vakiintuneessa sytotoksisessa kemoterapiassa

- veren esisolujen mobilisaatiossa kemoterapian jälkeen.

Granocyte 13 milj. IU/ml -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joiden kehon pinta-ala on $\leq 0,7 \text{ m}^2$.

Pelkällä Granocyte-valmisteella tehtävässä veren esisolujen mobilisaatiossa suositusannos on 1,28 milj. IU (10 mikrog)/kg/vrk.

Aikuiset

Periferaalisten kantasolujen tai luuytimen siirto

Granocyte on annettava päivittäin. Suositeltu annos on 19,2 milj. IU (150 mikrog)/m²/vrk isotoniseen keittosuolaliuokseen laimennettuna 30 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona tai ihonalaisena injektiona. Luuytimen siirron jälkeen on pidettävä 24 tunnin väli ennen ensimmäisen annoksen antoa. Annostelua jatketaan päivittäin kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja hoidon lopettamiseen sopiva neutrofiilitaso saavutettu. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa enintään 28 vuorokauden ajan.

On todennäköistä, että 14 vrk:n kuluttua luuydinsiirrosta 50 %:lla potilaista neutrofiilimäärä on korjaantunut.

Vakiintunut sytotoksinen kemoterapia

Granocyte annetaan suositelluin 19,2 milj. IU (150 mikrog)/m²/vrk -annoksin päivittäin subkutaanisena injektiona. Sytotoksinen kemoterapian jälkeen on pidettävä 24 tunnin väli ennen ensimmäisen annoksen antoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Annostusta jatketaan siihen saakka kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja hoidon lopettamiseen sopiva, vakaa neutrofiilitaso on saavutettu. Tarpeen mukaan hoitoa voidaan jatkaa enintään 28 vuorokauden ajan.

Ohimenevä nousu neutrofiilimäärässä on havaittavissa 2 vrk:n kuluessa hoidon aloittamisesta. Granocyte-hoitoa ei pidä kuitenkaan lopettaa, koska hoitoa jatkettaessa alkuvaihetta seuraava neutrofiilien pohjalukema ilmenee aikaisemmin ja neutrofiilimäärä korjautuu nopeammin.

Veren esisolujen mobilisaatio (PBPC)

Kemoterapian jälkeen Granocyte-valmistetta on annettava päivittäin. Suositeltu annos on 19,2 milj. IU (150 mikrog)/m²/vrk ihonalaisena injektiona alkaen päivien 1–5 aikana kemoterapian päättymisen jälkeen mobilisaatiota varten annetun kemoterapian annosteluohjeen mukaan. Granocyte-hoitoa jatketaan viimeiseen leukafereesin asti.

Leukafereesi tehdään kun leukosyyttien määrä alkaa nousta pohjalukemista tai kun veren CD34⁺-solut on laskettu jollakin hyväksytyllä menetelmällä. Potilailla, jotka eivät ole saaneet intensiivistä kemoterapiaa, yksi leukafereesi yleensä riittää hyväksyttävän vähimmäiskeruusaaliin saamiseksi ($\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ -solua/kg).

Pelkällä Granocyte-valmisteella tehtävässä veren kantasolujen mobilisaatiossa Granocyte-valmisteen suositusannos on 1,28 milj. IU (10 mikrog)/kg/vrk ihonalaisena injektiona 4–6 päivän ajan. Leukafereesi tehdään 5. ja 7. päivän välisenä aikana. Potilailla, jotka eivät ole saaneet intensiivistä kemoterapiaa, yksi leukafereesi riittää usein hyväksyttävän vähimmäiskeruusaaliin saamiseksi ($\geq 2,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ -solua/kg).

Annettaessa terveille luovuttajille 10 mikrog/kg/vrk subkutaanisesti 5–6 vuorokautta voidaan CD34⁺-soluja kerätä $\geq 3 \times 10^6$ /kg yhden leukafereesin aikana 83 %:lla ja kahden leukafereesin aikana 97 %:lla luovuttajista.

Iäkkäät

Koska Granocyte-valmisteella suoritettuihin klinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä (≤ 70 v) potilaita eikä tutkimuksia ole suoritettu yksinomaan iäkkäille potilaille, erityisiä annossuosituksia ei voida antaa tälle potilasryhmälle.

Pediatriiset potilaat

Yli 2-vuotiaiden lasten ja nuorten annos on sama kuin aikuisten annos käytettäessä neutropenian

keston lyhentämiseksi myeloablatiivisen hoidon ja sitä seuraavan luuytimensiirron tai sytostaattihoidon jälkeen.

Veren esisolujen mobilisaatiosta (PBPC) aikuisten annoksella on vain vähän tietoa. Granocyte-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Granocyte 13 milj. IU/ml saattaa olla parempi annosvaihtoehto lapsille, joiden kehon pinta-ala on enintään 0,7 m².

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Granocyte-valmistetta ei pidä käyttää sytotoksisen kemoterapia-annostuksen nostamiseen yli vakiintuneiden annossuosituksen. Lääke voi alentaa myelotoksisuutta mutta ei sytotoksisten lääkkeiden yleistä toksisuutta.

Sitä ei saa antaa samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa.

Sitä ei saa antaa potilaille

- joilla on muu myeloinen maligniteetti kuin de novo akuutti myeloinen leukemia
- joilla on de novo myeloinen leukemia ja jotka ovat alle 55-vuotiaita, ja/tai
- joilla on sytogenetiikaltaan hyvä de novo akuutti myeloinen leukemia, ts. t(8;21), t(15;17) ja inv(16).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maligni solukasvu

Granulosyyttien kasvutekijä voi edesauttaa myelooisten (malignien) solujen kasvua *in vitro* ja samankaltaisia vaikutuksia voidaan havaita joissakin ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Granocyte-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on myelodysplasia tai sekundaarinen AML tai krooninen myelogeeninen leukemia. Tämän vuoksi sitä ei pidä käyttää näissä indikaatioissa. Erityisen tarkkoja on oltava krooniseen myelooiseen leukemiaan liittyvän blastisolun transformaation erottamiseksi akuutista myelooisesta leukemiaa.

Kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, vaikuttaako Granocyte myelodysplastisen oireyhtymän etenemiseen akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä sitä minkä tahansa premalignin myelooisen tilan hoitoon. Koska joissakin tuumoreissa saattaa poikkeuksellisesti ilmentyä G-CSF-reseptori, varovaisuutta on noudatettava odottamattoman tuumorikasvun ilmaantuessa rHuG-CSF -hoidon yhteydessä.

Lapset, joilla on akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

Akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla lapsilla on raportoitu olevan suurentunut riski saada CSF-antoon liittyvä sekundaarinen myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä. Vastaava riski todettiin arvioimalla systemaattisesti 25 satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta, joissa oli 12 804 aikuista potilasta, joilla oli kiinteitä kasvaimia tai lymfoomia. Riskillä ei kuitenkaan ollut negatiivista vaikutusta tutkittujen aikuisten pitkäaikaiseen hoitotulokseen. Siksi Granocyte 13 milj. IU/ml -valmistetta tulee antaa lapsille, erityisesti niille joilla taudin pitkäaikainen ennuste on hyvä, vasta kun lyhytaikaisia hyötyjä on huolella verrattu pitkäaikaisiin haittoihin.

Leukosytoosi

Luuytimen siirron jälkeisessä hoidossa yhdelläkään (n = 174) kliinisten tutkimusten potilaalla, jotka saivat lenograstiimia 5 mikrog/kg/vrk (0,64 milj. IU/kg/vrk), ei todettu 50 x 10⁹/l suurempia leukosyyttimääriä. Sytotoksista kemoterapiaa saaneilla potilailla, jotka saivat Granocyte-valmistetta 5 mikrog/kg/vrk (0,64 milj. IU/kg/vrk) -annostuksella, 70 x 10⁹/l tai sitä suurempia valkosolumääriä

todettiin alle 5 %:lla potilaista. Tämänasteiseen leukosytoosiin suoranaisesti liittyviä haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Lääkitykseen liittyvän vaikean leukosytoosin mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi valkosolujen määrä on syytä määrittää säännöllisin väliajoin Granocyte-hoidon aikana.

Jos leukosyyttimäärät ylittävät $50 \times 10^9/l$ odotetun pohjalukeman jälkeen, Granocyte-hoito on keskeytettävä välittömästi.

Granocyte-hoito on keskeytettävä, jos esisolujen mobilisaation aikana leukosyyttipitoisuus nousee arvon $70 \times 10^9/l$ yläpuolelle.

Pulmonaariset haittavaikutukset

Harvoin ($> 0,01$ % ja $< 0,1$ %) on raportoitu keuhkoissa ilmeneviä haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalia pneumoniaa, G-CSF:n annon jälkeen.

Äskettäin keuhkoinfiltraatteja saaneiden tai pneumonian sairastaneiden potilaiden riski saattaa olla suurempi.

Keuhko-oireet kuten yskä, kuume ja hengenahdistus yhdessä radiologisesti todettujen keuhkoinfiltraattien ja keuhkojen toiminnan huononemisen kanssa voivat olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) varhaisoireita.

Granocyte-hoito on keskeytettävä heti ja annettava asianmukainen hoito.

Luovuttajilla ja potilailla on raportoitu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia (veriyiskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa) valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Jos keuhkohaaittavaikutuksia epäillään tai todetaan, Granocyte-hoidon lopettamista on harkittava ja asianmukaista hoitoa annettava.

Perifeeraalisten kantasolujen tai luuytimen siirto

Verihiutalemäärän korjaantumiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota, koska plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa trombosyyttimäärän keskiarvo oli matalampi Granocyte-valmistetta saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla.

Granocyte-valmisteen vaikutusta vakaviin akuuttien ja kroonisten käännteishyljintäreaktioiden esiintymistiheyteen ja vaikeusasteeseen ei ole tarkasti määritetty.

Vakiintunut sytotoksinen kemoterapia

Granocyte-hoitoa ei pidä aloittaa 24 tuntia ennen kemoterapiaa eikä 24 tunnin kuluessa kemoterapian lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

Granocyte-valmisteen ja niiden antineoplastisten aineiden, joilla on kumulatiivinen tai verihäntälinjaan liittyvä luuytimen toksisuus (nitrosourea, mitomysiini), yhteiskäytön turvallisuutta ei ole vahvistettu. Granocyte-valmisteen käyttö saattaa voimistaa näiden aineiden erityisesti verihäntälinjaan kohdistuvaa toksisuutta.

Kemoterapia-annosten nostamiseen liittyvät riskit

Granocyte-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tehostetun kemoterapian yhteydessä. Sitä ei pidä käyttää lyhentämään kemoterapiasykliä välejä vakiintuneiden rajojen alapuolelle ja/tai lisäämään yksittäistä kemoterapia-annostusta. Ei-myelooiset toksiset vaikutukset ovat olleet rajoittavia tekijöitä faasin II kemoterapian tehostamista käsitelleessä Granocyte-tutkimuksessa.

Erityiset varotoimet veren esisolujen mobilisaatiossa

Mobilisaatiomenetelmän valinta

Samalla potilaspopulaatiolla samassa laboratorioissa tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan veren

esisolujen mobilisaatio oli voimakkaampaa, kun Granocyte annettiin kemoterapian jälkeen eikä yksinään. Valinta näiden kahden mobilisaatiomenetelmän välillä on kuitenkin tehtävä yksittäisen potilaan hoidon kokonaistavoitteita ajatellen.

Aiempi altistus radioterapeuttisille ja/tai sytotoksisille aineille

Jos potilas on jo aiemmin saanut runsaasti myelosuppressiivista ja/tai radioterapeuttista hoitoa, ei ehkä saavuteta riittävää veren esisolujen mobilisaatiota hyväksyttävän vähimmäiskeruusaaliin saamiseksi ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺/kg) eikä siis riittävää hematologista toipumista.

Veren esisolujensiirto-ohjelmasta on päätettävä jo hoidon varhaisvaiheessa. Erityistä huomiota on kiinnitettävä mobilisoituneiden veren esisolujen määrään ennen suuriannoksista kemoterapiaa. Jos keruusaaliit ovat pieniä, suuriannoksista kemoterapiaa ei saa antaa ja esisolujensiirto-ohjelma on korvattava muilla hoitomuodoilla.

Esisolusaaliiden arviointi

Erityistä huomiota on kiinnitettävä esisolujen keruusaaliiden laskentamenetelmään, koska CD34⁺-solujen virtaussytometristen analyysien tulokset vaihtelevat laboratorioittain.

Vähimmäissaalista (CD34⁺) ei ole täysin määritetty. Suositeltu vähimmäissaalis ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg) perustuu julkaistuihin kokemuksiin riittävästä hematologisesta toipumisesta. Jos saalis on yli $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg, toipuminen, myös trombosyyttien palautuminen on nopeampaa, mutta jos saalis on pienempi, toipuminen on hitaampaa.

Terveet luovuttajat

PBPC-mobilisaatiosta ei sinänsä ole suoranaista hyötyä terveelle luovuttajalle. Toimenpiteiden yhteydessä on noudatettava selvästi määriteltyjä ohjeita, jotka ovat myös yhteneväisiä mahdollisten paikallisten säännösten kanssa. PBPC-mobilisaatiossa on huomioitava samat perusedellytykset kuin luuytimen luovutuksen yhteydessä.

Granocyte-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole tutkittu yli 60-vuotiailla luovuttajilla ja siksi sitä ei voida suositella. Eräiden paikallisten määräysten perusteella ja tutkimusten puuttuessa alaikäisiä luovuttajia ei pidä harkita.

Veren esisolujen mobilisaatiota on harkittava silloin kun luovuttaja täyttää luuytimen luovutuskelpoisuuden osalta kliiniset ja laboratorioarvoja koskevat kriteerit ja erityisesti hematologiset arvot ovat normaalit.

Huomattavaa leukosytoosia (leuk. $\geq 50 \times 10^9$ /l) todettiin 24 %:lla tutkituista koehenkilöistä.

Afereesiin liittyvää trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo $< 100 \times 10^9$ /l) todettiin 42 %:lla tutkituista koehenkilöistä ja leukafereesin jälkeen mitattiin joskus $< 50 \times 10^9$ /l arvoja ilman kliinisiä haittavaikutuksia ja ohimenevästi. Kaikki toipuivat. Siksi leukafereesiä ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla tiedetään olevan hemostaasin häiriöitä. Jos tarvitaan enemmän kuin yksi leukafereesi, erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden trombosyyttiarvo ennen afereesia on $< 100 \times 10^9$ /l; yleensä afereesia ei pidä tehdä jos trombosyyttiarvo on $< 75 \times 10^9$ /l.

Keskuslaskimokatetrin laittoa on vältettävä jos mahdollista. Jos luovuttajalla on hyvät laskimosuonet, niitä pitäisi käyttää.

Lyhytaikaisia sytogeneettisiä muutoksia on havaittu normaaleilla luovuttajilla G-CSF:n käytön jälkeen. Näiden muutoksien merkitystä ei tunneta.

Luovuttajien pitkäaikaiset turvallisuusseurannat ovat meneillään. Kuitenkaan riskiä malignin myeloidin solukloonin lisääntymisestä ei voida sulkea pois. On suositeltavaa, että kantasolujen luovuttajien kirjaus ja seuranta tehdään afereesikeskuksessa vähintään 10 vuoden ajan, jotta varmistetaan pitkäaikainen turvallisuusseuranta.

Granocyte-valmisteella mobilisoitujen allogeenisten perifeeristen kantasolujen vastaanottajat

Allogeeniseen kantasolunsiirtoon voi liittyä lisääntynyt kroonisen käänteishyljinnän (graft-versus-host) riski ja tiedot siirteen pitkäaikaistoiminnasta ovat niukat.

Muut varotoimet

Granocyte-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten toiminnanvaja.

Potilailla, joiden luuytimen esisolumäärä on oleellisesti vähentynyt (esim. aikaisemman intensiivisen sädehoidon/kemoterapian johdosta), neutrofiilivaste on joskus heikentynyt ja Granocyte-valmisteen turvallisuutta ei ole vahvistettu.

Yleisiä, mutta yleensä oireettomia tapauksia pernan liikakasvusta ja erittäin harvoja tapauksia pernan repeämisestä on raportoitu terveillä luovuttajilla ja potilailla, joille on annettu granulosyyttejä stimuloivaa tekijää (G-CSF). Siksi pernan kokoa on seurattava tarkasti (esim. kliininen tutkimus, ultraääni). Pernal repeämistä on syytä epäillä, jos luovuttajalla tai potilaalla on ylävatsakipuja vasemmalla tai säteilykipua olkapäähän.

G-CSF:n annon jälkeen on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää, jolle on tyypillistä hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Lenograstiimihoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita ja potilasta on hoidettava oireiden mukaan tarvittaessa tehohoidossa (ks. kohta 4.8).

Lenograstiimin käyttöön voi liittyä sirppisolukriisi, jos potilaalla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolusairaus. Siksi lääkärin on noudatettava varovaisuutta määrätessään Granocyte-valmistetta potilaalle, jolla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolusairaus.

Glomerulonefriittia on raportoitu lenograstiimia saaneilla potilailla ja luovuttajilla. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat korjaantuivat annoksen pienentämisen tai G-CSF-hoidon lopettamisen jälkeen. Suositellaan seuranta virtsatutkimuksilla.

Granocyte sisältää fenyylialaniinia, joka voi olla haitallista potilaille, joilla on fenyyliketonuria.

Aortiittia on raportoitu granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Katso myös kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos otetaan huomioon nopeasti jakautuvien luuytimen solujen herkkyys myelosuppressiiviselle sytotoksiselle kemoterapialle, Granocyte-valmisteen käyttöä ei suositella aloitettavaksi 24 tuntia ennen kemoterapiaa eikä 24 tunnin kuluessa kemoterapian lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Mahdollisia interaktioita muiden hematopoieettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien välillä ei ole tähän mennessä kliinisissä tutkimuksissa selvitetty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lenograstiimin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Riskiä ihmisille ei tunneta. Granocyte-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö lenograstiimi ihmisen rintamaitoon. Lenograstiimin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imetys pitää keskeyttää Granocyte-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili lapsilla, nuorilla ja aikuisilla on samanlainen.

Periferaalisten kantasolujen tai luuytimen siirto

Kaksoissokkoutetuissa, plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa verihutalemäärän keskiarvo on ollut hieman alhaisempi Granocyte-hoitoa saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla. Tämä ei kuitenkaan ole johtanut verenvuotojen lisääntymiseen ja luuytimen siirrosta viimeiseen verihutaleinfuusioon kulunut aika on keskimäärin ollut yhtä pitkä sekä Granocyte- että plaseboryhmissä (ks. kohta 4.4).

Periferaalisten kantasolujen tai luuytimen siirto ja kemoterapian aiheuttama neutropenia

Kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys (15 %) on ollut sama Granocyte-valmistetta tai plaseboa saaneilla potilailla. Nämä haittatapahtumat olivat niitä, jotka kuuluvat osana hoito-ohjelmaan ja niitä on havaittu syöpäpotilailla kemoterapian aikana. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat suuontelon infektio-/tulehdustilat, sepsis ja infektio, kuume, ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ihottuma, alopesia ja päänsärky.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Yleisimmin raportoitua haittavaikutukset olivat ohimeneviä sekä lieviä tai kohtalaisia: kipu, luukipu, selkäkipu, astenia, kuume, päänsärky ja pahoinvointi, kohonneet ALAT, ASAT-arvot, kohonneet alkalisen fosfataasin ja LDH:n pitoisuudet. Afereesiin liittyvää trombosytopeniaa havaittiin 42 %:lla tutkimushenkilöistä ja leukosytoosia havaittiin 24 %:lla tutkimushenkilöistä.

Yleisenä haittana on raportoitu yleensä oireetonta splenomegaliaa ja hyvin harvinaisena pernan repeämää.

Lenograstiimin ensimmäisen ihonalaisen annostelun jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisina allergisia reaktioita mukaan lukien anafylaksiaa.

Henkeä uhkaava haittavaikutus (ADR) myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa

Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla henkeä uhkaava hoidon viivästyessä, on raportoitu ilmenneen melko harvoin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa useimmiten kemoterapiahoidossa olleille syöpäpotilaille granulosityttikasvutekijän annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa havaittujen haittatapahtumien yleisyys. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	LDH:n nousu					

Veri ja imukudos	Leuko- sytoosi Trombo- sytopenia	Pernan liikakasvu			Pernan repeäminen (5)	
Hermosto	Päänsärky Astenia					
Verisuonisto			Kapillaari- vuoto- oireyhtymä (6)	Aortiitti		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Hemoptyyysi (8)	Keuhko- edeema (3) Interstitiaali pneumonia Keuhko- infilitraatit Keuhko- fibroosi Keuhkovere- nvuoto (8)		
Ruoan- sulatus- elimistö		Vatsakipu				
Iho ja ihonalainen kudos					Kutaaninen vaskuliitti Sweetin oireyhtymä (4) Kyhmy- ruusu Pyoderma gangre- nosum Lyellin oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskulo- skeletaali- nen kipu (7)	Kipu (1)				
Munuaiset ja virtsatiet						Glomerulo- nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektio- kohdan reaktiot				
Immuuni- järjestelmä					Allerginen reaktio Anafylakti- nen sokki	
Maksa ja sappi	ASAT- /ALAT- arvojen nousu (2) Alkalisin fosfataasin nousu					

1/ Kivun esiintymisen riski kasvoi tapauksissa, joissa WBC-arvoissa oli korkeita huippuja, etenkin,

- kun $WBC \geq 50 \times 10^9/l$.
- 2/ Ohimenevää ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua havaittiin. Useimmissa tapauksissa maksan toimintahäiriöt parantuivat lenograstiimihoidon lopettamisen jälkeen.
 - 3/ Jotkin tapaukset ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) kehittymiseen, joka saattaa olla fataali.
 - 4/ Sweetin oireyhtymää, kyhmyruusua ja pyoderma gangrenosumia kuvattiin pääasiassa potilailla, joilla oli hematologisia maligniteetteja, tila joka liittyy neutrofiiliseen dermatoosiin, mutta myös neutropeniaan, joka ei ole maligni.
 - 5/ Pernan repeämistä on raportoitu sekä terveillä luovuttajilla että G-CSF:ää saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).
 - 6/ Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu henkeä uhkaavia kapillaarivuoto-oireyhtymätapauksia (ks. kohta 4.4).
 - 7/ Mukaan lukien luukipu, selkäkipu, artralgia, myalgia ja raajakipu.
 - 8/ Keuhkohaittavaikutuksena on raportoitu hengenahdistusta, hypoksiaa tai veriyskää, mukaan lukien hyvin harvinaisena hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Granocyte-valmisteen yliannostuksen vaikutuksia ei ole osoitettu (ks. kohta 5.3). Granocyte-hoidon keskeyttäminen aiheuttaa tavallisesti kiertävien neutrofiilien määrän laskun 50 %:lla 1–2 lopettamista seuraavan vrk:n aikana. Neutrofiilien määrä palautuu viitearvoihin 1–7 vrk:ssa. Yhdellä kolmesta korkeinta Granocyte-annosta 40 mikrog/kg/vrk (5,12 milj. IU) saaneella potilaalla valkosolumäärä oli keskim. $50 \times 10^9/l$ viidentenä hoitopäivänä. Ihmisellä kerta-annoksiin (suurin 40 mikrog/kg/vrk) ei ole liittynyt muskuloskeletaalisia kipuja lukuun ottamatta toksisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytokiinit, ATC-koodi: L03AA10

Lenograstiimi (rHuG-CSF) kuuluu biologisesti aktiivisten proteiinien, sytokiinien ryhmään. Sytokiinit säätelevät solun erilaistumista ja kasvua.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

rHuG-CSF on neutrofiilien kantasoluja stimuloiva tekijä. Sen vaikutus ilmenee CFU-S ja CFU-GM solumäärien lisääntymisenä perifeerisessä veressä.

Granocyte-valmisteen vaikutuksesta neutrofiilien määrä lisääntyy perifeerisessä veressä jo 24 tunnin kuluessa merkittävästi.

Neutrofiilien lisääntyminen on Granocyte-annoksesta riippuvainen 1–10 mikrog/kg/vrk annostasolla. Kun käytetään valmistetta toistuvasti suositelluin annoksin, neutrofiilivaste voimistuu. Granocyte-valmisteen vaikutuksesta syntyneiden neutrofiilien kemotaktiset ominaisuudet ja fagosyyttitoiminta ovat normaaleja.

Muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden tapaan G-CSF vaikuttaa stimuloivasti ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Granocyte-valmisteen käyttö potilaille, joille on tehty luuytimen siirto tai joita on hoidettu solunsalpaajilla, johtaa merkittävään neutropenian keston lyhentymiseen ja neutropeniaan liittyvien komplikaatioiden vähentymiseen.

Granocyte joko yksinään käytettynä tai kemoterapian jälkeen mobilisoi hematopoeettisia esisoluja ääreisverenkiertoon. Autologisia veren esisoluja voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin potilaaseen suuriannoksisen sytotoksisen kemoterapian jälkeen joko luuytimen siirron sijasta tai sen tukena.

Takaisin potilaaseen infusoidut Granocyte-mobilisaation jälkeen kerätyt veren esisolut edistävät kiistatta hematopoeesin palautumista ja nopeuttavat luuytimen toiminnan elpymistä, mikä puolestaan nopeuttaa huomattavasti itsenäisen trombosyyttituotannon alkamista autologiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Kolmeen plasebokontroloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 861 potilasta, joista 411 oli 55-vuotiaita tai sitä vanhempia. Kun näistä tutkimuksista kootut tiedot yhdistettiin ja analysoitiin, ne osoittivat, että lenograstiimin käyttöön liittyi myönteinen hyöty/riskisuhde yli 55-vuotiailla potilailla, jotka saivat tavanomaista kemoterapiaa *de novo* akuutin myeloisen leukemian hoitoon. Poikkeuksen muodosti sytogenetiikaltaan hyvä AML, ts. t(8;21), t(15;17) ja inv (16).

Hyödyt yli 55-vuotiaiden alaryhmässä ilmenivät lenograstiimin aiheuttamana neutrofiilien toipumisen nopeutumisena, ilman infektiopisodia selviytyneiden potilaiden prosentuaalisen määrän kasvuna, sairaalassaoloajan ja iv-antibiootihoidon keston lyhenemisenä. Näihin edullisiin tuloksiin ei kuitenkaan liittynyt vakavien ja hengenvaarallisten infektioiden esiintymistiheyden eikä infektioiden liittyvän kuolleisuuden vähenemisenä.

Tiedot 446 potilaalla (joilla oli *de novo* AML) suoritetusta kaksoissokkoutetusta plasebokontroloidusta tutkimuksesta osoittivat, että 99 sytogenetiikaltaan hyvän potilaan alaryhmässä, elonjäänti oli merkittävästi alhaisempi lenograstiimi- kuin plaseboryhmässä ja että lenograstiimiryhmässä oli havaittavissa suuntausta alhaisempaan kokonaiseloonjääntiin verrattuna tietoihin alaryhmästä, jossa sytogenetiikka ei ollut hyvä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Granocyte-valmisteen farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen ja hoitoaikaan.

Kun Granocyte-valmistetta annetaan toistuvasti (iv- ja sc-antotapa), huippupitoisuudet seerumissa (välittömästi iv-infusion jälkeen tai sc-injektion lopussa) ovat suhteessa käytettyyn annokseen. Granocyte-valmisteen toistuvassa annostelussa ei havaittu lääkkeen kumuloitumista kummallakaan antotavalla.

Suositteluin annoksin Granocyte-valmisteen absoluuttinen hyötyosuus on 30 %. Lääkkeen jakautumistila (Vd) on keskimäärin 1 l/kg ja keskimääräinen viipymäaika elimistössä n. 7 tuntia subkutaanisen käytön jälkeen.

Eliminaatio

Granocyte-valmisteen eliminaation puoliintumisaika seerumissa (sc-antotapa) on noin 3–4 tuntia vakiotilassa (toistuva anto), toistuvien iv-infusioiden yhteydessä lyhyempi (1–1,5 tuntia).

rHuG-CSF:n plasmaphdistuma kasvaa 3-kertaiseksi (50 ml:sta/min 150 ml:aan/min) toistuvan subkutaanisen annon seurauksena. Alle 1 % lenograstiimista erittyy virtsaan muuttumattomana ja

loppuosan katsotaan metaboloituvan peptideiksi. Lenograstiimin huippupitoisuudet seerumissa ovat keskimäärin 100 pg/ml/painokilo -tasolla annettaessa suositeltuja toistuvia ihonalaisia annoksia. Granocyte-annoksen ja seerumikonsentraation välillä on positiivinen vastaavuussuhde samoin kuin neutrofiilivasteen ja seerumista todetun lenograstiimin kokonaismäärän välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä akuuttia toksisuutta käsitelleissä tutkimuksissa (maksimissaan 1 000 mikrog/kg/vrk hiirille) ja subakuuteissa toksisuustutkimuksissa (maksimissaan 100 mikrog/kg/vrk apinoille) yliannosten vaikutukset rajoittuivat ylivoimakkaaseen ja reversiibeliin farmakologiseen vaikutukseen. Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä Granocyte-valmisteen teratogeenisuudesta. Kaniineilla on havaittu sikiöiden määrän vähentymistä, mutta epämuodostumia ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Arginiini

Fenyylialaniini

Metioniini

Mannitoli (E421)

Polysorbaatti 20

Laima kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen tai laimentamisen jälkeen suositellaan käytettäväksi välittömästi.

Kuitenkin liuoksen on osoitettu säilyvän käyttökelpoisena 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa (jääkaapissa).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

105 mikrog kuiva-ainetta injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (tyypin I butyylikumia) + 1 ml liuotinta ampullissa (tyypin I lasia); yhden tai viiden kappaleen pakkauskoko.

105 mikrog kuiva-ainetta injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (tyypin I butyylikumia) + 1 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on neulansuojus + 2 neulaa (19G ja 26G); yhden tai viiden kappaleen pakkauskoko.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste/liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Mikrobiologisen kontaminaation riskin takia liuotinta sisältävä esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Valmistusohjeet

Granocyte-injektiopullot ovat tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Granocyte on saatettava käyttökuntoon ennen antoa ihon alle tai laskimoon.

Käyttökuntoon saatetun Granocyte-liuoksen valmistaminen

Vedä aseptisesti ruiskulla, jossa on mitta-asteikko, ja johon on asetettu neula, kaikki yhdestä ampullista saatavissa oleva määrä Granocyte-liuotinta. Injisoi koko ruiskun sisältö vastaavaan Granocyte-injektiopulloon.

Lisää esitäytetystä ruiskusta saatavissa oleva sisältö Granocyte-liuotinta aseptisesti Granocyte-injektiopulloon käyttäen pakkauksen 19G-neulaa ja kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua, jossa Granocyte-liuotin on valmiina.

Sekoitetaan varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täydellisesti. Ei saa ravistaa voimakkaasti.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen parenteraalinen liuos on läpinäkyvä eikä siinä ole hiukkasia.

Käyttökuntoon saatettu liuos tulisi käyttää välittömästi valmistuksen jälkeen. Käyttökuntoon saatetun/liuotetun lääkevalmisteen säilyttämisestä katso kohta 6.3.

Valmistus ihonalaista antoa varten

Valmista käyttökuntoon saatettu Granocyte-liuos kuten edellä on kuvattu.

Pidä neula ja ruisku paikallaan injektio-pullossa ja vedä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta injektio-pullostasi. Poista neula, jota on käytetty käyttökuntoon saattamisessa ja aseta ruiskuun ihonalaiseen injektioon sopiva neula.

Pidä 19G-neula ja ruisku paikallaan injektio-pullossa ja vedä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta injektio-pullostasi. Poista neula, jota on käytetty käyttökuntoon saattamisessa ja aseta ruiskuun 26G-neula, joka on tarkoitettu ihonalaiseen injektioon.

Pistä injektio ihon alle välittömästi (viitaten kohdan 4.2 anto-ohjeisiin).

Infuusioliuoksen valmistaminen laskimoon antoa varten

Kun Granocyte-valmistetta annetaan laskimoon, se on laimennettava käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Valmista käyttökuntoon saatettu Granocyte-liuos kuten edellä on kuvattu.

Pidä neula ja ruisku paikallaan injektio-pullossa ja vedä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta injektio-pullostasi.

Tarvittavaa pitoisuutta varten laimenna käyttökuntoon saatettu Granocyte-liuos injisoimalla tarvittava määrä joko 0,9 %:seen natriumkloridiliuokseen tai 5 %:seen glukoosiliuokseen.

Anna laskimoon (viitaten kohdan 4.2 anto-ohjeisiin).

Granocyte on yhteensopiva tavallisesti käytettyjen injektiovälineiden kanssa, kun se liotetaan joko 0,9 %:seen keittosuolaliuokseen (polyvinyylikloridipusseissa tai lasipulloissa) tai 5 %:seen glukoosiliuokseen (lasipulloissa).

Granocyte 13 milj. IU/ml -injektiopullon laimentamista lopulliseksi pitoisuudeksi alle 0,26 miljoonaa IU/ml (2 mikrog/ml) ei suositella. Yhden käyttökuntoon saatetun Granocyte 13 milj. IU/ml -injektiopullon saa laimentaa korkeintaan 50 ml:aan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

11655

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.1.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GRANOCYTE 13 miljoner IE/ml, pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning.
GRANOCYTE 13 miljoner IE/ml, pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning i
förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenograstim* (rHuG-CSF) 13,4 miljoner internationella enheter (ekvivalent med 105 mikrog) per ml
efter beredning.

* Framställt med rekombinant-DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

Hjälpämnen med känd effekt: fenylalanin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

- Vitt pulver
- *Spädningsvätska:* klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Granocyte är indicerat för vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år vid:

- Reduktion av neutropeniperioders längd hos patienter med tumörsjukdomar (gäller ej myeloiska leukemier) som genomgår myeloablation följt av benmärgstransplantation (BMT) och som anses ha ökad risk för längre tids svår neutropeni.
- Reduktion av svåra neutropeniperioders längd och reduktion av därtill associerade komplikationer hos patienter som behandlas med cytostatikaregimer där incidensen febril neutropeni är betydande.
- Mobilisering av perifera stamceller (PBPC), både hos patienter och friska donatorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Granocyte kan administreras via subkutan injektion eller via intravenös infusion. Särskild hantering av produkten samt beredningsanvisning beskrivs i avsnitt 6.6.

Dosering

Behandling med Granocyte skall endast ske i samarbete med ett erfaret onkolog- och/eller hematologcenter.

Den rekommenderade dosen av Granocyte är 19,2 miljoner IE (150 mikrog)/m²/dag motsvarande 0,64 miljoner IE (5 mikrog)/kg/dag vid:

- Transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation

- konventionell cytostatikabehandling
- mobilisering av perifera stamceller efter cytostatikabehandling

Granocyte 13 miljoner IE/ml kan användas till patienter med kroppsytan upp till 0,7 m².

För mobilisering av perifera stamceller med enbart Granocyte är den rekommenderade dosen 1,28 miljoner IE (10 mikrog)/kg/dag.

Vuxna

Vid transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation

Granocyte bör administreras dagligen med den rekommenderade dosen 19,2 miljoner IE (150 mikrog)/m²/dag. Ges som en 30 minuters intravenös infusion, utspädd i isoton koksaltlösning, eller som en subkutan injektion. Den första dosen bör inte administreras inom 24 timmar efter benmärgsinfusionen. Doseringen bör fortsätta till dess att förväntat nadir har passerats och neutrofilantalet återvänt till en stabil nivå förenlig med behandlingsstopp. Om det är nödvändigt ges behandling maximalt 28 dagar i följd.

Neutrofilantalet kan förväntas ha återgått till det normala 14 dagar efter benmärgstransplantationen, hos 50 % av patienterna.

Vid konventionell cytostatika-behandling

Granocyte bör administreras dagligen med den rekommenderade dosen 19,2 miljoner IE (150 mikrog)/m²/dag. Ges som subkutan injektion. Den första dosen bör inte administreras mindre än 24 timmar efter cytostatikabehandling (se 4.4 och 4.5). Daglig administrering av Granocyte bör fortsätta till dess att förväntat nadir har passerats och neutrofilantalet återvänt till en stabil nivå förenlig med behandlingsstopp. Om det är nödvändigt ges behandling maximalt 28 dagar i följd.

En övergående ökning av neutrofilantalet kan inträffa under de två första dagarnas behandling. Granocyte-behandlingen bör dock ej avbrytas eftersom påföljande nadir vanligen inträffar tidigare och återhämtning sker snabbare om behandlingen fortsättes.

Vid mobilisering av perifera stamceller (PBPC)

Efter cytostatikabehandling bör Granocyte administreras dagligen med den rekommenderade dosen 19,2 miljoner IE (150 mikrog)/m²/dag. Ges som en subkutan injektion med början inom 1 till 5 dagar efter slutförd cytostatikabehandling, i överensstämmelse med den cytostatikaregim som administreras för mobilisering.

Granocyte bör ges underhållande till sista leukoferesen.

Leukaferes bör göras efter nadir när leukocytantalet stiger eller efter bestämning av CD34⁺-celler i blodet med en validerad metod. För patienter som inte har genomgått extensiv cytostatikabehandling är ofta en leukaferes tillräcklig för att uppnå acceptabelt minimiutbyte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg).

Vid mobilisering av perifera stamceller med enbart Granocyte, bör Granocyte administreras dagligen med den rekommenderade dosen 1,28 miljoner IE (10 mikrog)/kg/dag. Ges som en subkutan injektion i 4 till 6 dagar. Leukaferes bör göras mellan dag 5 och 7.

För patienter som inte fått extensiv cytostatikabehandling är det ofta tillräckligt med en leukaferes för att uppnå acceptabelt minimiutbyte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler per kg).

En skörd på $\geq 3 \times 10^6$ CD34⁺-celler per kg kroppsvikt erhålls med en leukaferes hos 83 % av friska givare och med två leukafereser hos 97 % av friska givare, efter en dos på 10 mikrog/kg givet subkutan en gång dagligen i 5-6 dagar.

Äldre personer

Kliniska studier av Granocyte har omfattat ett mindre antal patienter upp till 70 års ålder, men några specifika studier av äldre har ej utförts och specifika doseringsanvisningar kan därför inte ges.

Pediatrik population

Doseringen till barn äldre än 2 år och ungdomar är densamma som för vuxna, när neutropeniperiodens längd ska reduceras efter myeloablation följt av benmärgstransplantation eller cytostatikabehandling.

Mycket begränsade data vid mobilisering av perifera stamceller (PBPC) finns tillgängliga för vuxendosen.

Säkerhet och effekt för Granocyte för barn yngre än 2 år har inte fastställts.

Granocyte 13 miljoner IE/ml kan vara ett bättre alternativ hos barn med en kroppsyta upp till 0,7 m².

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Granocyte bör inte ges i syfte att kunna öka cytostatikadoserna över etablerade nivåer eller utanför etablerade behandlingsregimer eftersom läkemedlet visserligen kan minska benmärgstoxicitet men inte den generella toxiska effekten av cytostatika.

Bör inte ges samtidigt med cytostatika.

Bör inte ges till patienter:

- med myeloisk malignitet förutom primär akut myeloisk leukemi (AML),
- med primär akut myeloisk leukemi och ålder under 55 år och/eller,
- med primär akut myeloisk leukemi med gynnsam karyotyp, d v s t(8;21), t(15;17) och inv(16).

4.4 Varningar och försiktighet

Malign celltillväxt

Granocyte koloni stimulerande faktor (G-CSF) kan befrämja tillväxten av myeloiska celler *in vitro* och liknande effekt kan ses för vissa icke-myeloiska celler *in vitro*.

Säkerheten och effekten av Granocyte hos patienter med myelodysplasi, sekundär AML eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Läkemedlet bör därför inte användas vid dessa indikationer. Särskild uppmärksamhet skall fästas vid att skilja diagnosen kronisk myeloisk leukemi i blaststransformation från akut myeloisk leukemi.

Kliniska studier har inte kunnat fastställa huruvida Granocyte påverkar övergången av myelodysplastiskt syndrom till akut myeloisk leukemi. Läkemedlet bör därför användas restriktivt vid varje tänkbart premalignt myeloiskt tillstånd. Då vissa tumörer med ospecifika karakteristika undantagsvis kan uttrycka en G-CSF receptor, bör försiktighet iaktas om en tumör oväntat tillväxer samtidigt med rHuG-CSF behandling.

Barn med ALL

En ökad risk för sekundär myeloisk leukemi eller myelodysplastiskt syndrom, associerat med kolonistimulerande faktorer, har rapporterats hos barn med ALL. En jämförbar risk har fastställts vid en systematisk genomgång av 25 randomiserade kontrollerade studier på 12 804 vuxna patienter med solida tumörer eller lymfom. Denna risk hade dock ingen negativ påverkan på långtidsutfallet hos de studerade patienterna. Granocyte 13 miljoner IE/ml bör därför användas till barn, särskilt de med en gynnsam långtidsprognos, endast efter att fördelarna på kort sikt noga vägts mot riskerna under en längre tid.

Leukocytos

Ett leukocytantal $>50 \times 10^9/l$ har ej iakttagits hos någon av de 174 patienter i kliniska studier som behandlats med 5 mikrog/kg/dag (0,64 miljoner IE/kg/dag) efter benmärgstransplantation.

Leukocytantal $\geq 70 \times 10^9/l$ eller mer, har förekommit hos mindre än 5 % av patienter som fått cytostatikabehandling och blivit behandlade med Granocyte med dosen 5 mikrog/kg/dag (0,64 miljoner IE/kg/dag). Inga biverkningar eller incidenter direkt associerade till denna grad av leukocytos har rapporterats. Med tanke på de potentiella risker som är förbundna med allvarlig leukocytos, bör dock leukocytantalet kontrolleras regelbundet under Granocyte-behandling.

Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir, bör Granocyte-behandlingen avbrytas omedelbart.

Under perifer stamcellsmobilisering bör Granocyte-behandlingen avbrytas om leukocytantalet ökar till $>70 \times 10^9/l$.

Lungbiverkningar

Sällsynta ($>0,01$ % och $<0,1$ %) lungbiverkningar, i synnerhet interstitiell pneumoni har rapporterats efter G-CSF administrering.

Patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan vara i riskzonen.

Uppkomst av pulmonella symtom eller fynd (såsom hosta, feber och dyspné) i kombination med röntgenologiska tecken på lunginfiltrat samt försämring av lungfunktionen kan vara tidiga tecken på ARDS ("adult respiratory distress syndrome"). Granocyte-injektionerna skall omedelbart avbrytas och adekvat behandling sättas in.

Hos normala givare har pulmonella biverkningar (hemoptyis, pulmonell blödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) rapporterats i uppföljningar efter godkännandet. I fall med misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar ska avslutning av behandling med Granocyte övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Vid transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation

Särskild uppmärksamhet bör riktas på trombocytåterhämtningen då medelvärdet för trombocytantalet var lägre hos patienter behandlade med Granocyte jämfört med placebo i dubbel-blinda placebokontrollerade studier.

Effekten av Granocyte på incidensen och svårighetsgraden av akut och kronisk GVH (Graft Versus Host) har inte fastställts exakt.

Vid konventionell cytostatika-behandling

Användning av Granocyte rekommenderas ej från 24 timmar före start av kemoterapi till 24 timmar efter avslutad kemoterapi (se avsnitt 4.5).

Säkerheten vid användning av Granocyte samtidigt med antineoplastiska medel karakteriserade av kumulativ eller dominerande toxicitet mot trombocytopoesen (nitrosurea, mitomycin) har inte fastställts. Användning av Granocyte kan resultera i förstärkt toxicitet framför allt mot trombocytproduktionen.

Risker förknippade med ökade cytostatikadoser

Säkerhet och effekt av Granocyte vid intensifierad cytostatikabehandling är ej fastställd. Läkemedlet bör ej användas för att minska intervallet mellan behandlingscyklerna utanför fastställda gränser och/eller för att öka cytostatikadoserna. I en fas II-studie av Granocyte vid intensifiering av cytostatikabehandling visade sig toxicitet mot andra organ än benmärgen vara den begränsande faktorn.

Försiktighetsmått vid mobilisering av perifera stamceller

Val av mobiliseringsmetod:

Kliniska studier där en och samma patientpopulation använts för jämförelsen och där ett och samma laboratorium använts för analysen, har visat att stamcellsskörden blev större när Granocyte användes efter cytotatikabehandling än när det användes ensamt. Icke desto mindre bör valet mellan de två mobiliseringsmetoderna övervägas i förhållande till patientens individuella behandlingsmål.

Tidigare strålbehandling och/eller cytotatika-behandling:

Hos patienter som tidigare genomgått extensiv benmärgshämmande behandling och/eller strålbehandling uppnås i vissa fall ej tillräcklig grad av mobilisering för att erhålla ett acceptabelt minimiutbyte ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler per kg) och därmed riskeras att en adekvat hematologisk återhämtning inte erhålls efter transplantation.

Ett program för stamcellstransplantation bör definieras tidigt i patientens behandlingsschema. Särskild uppmärksamhet skall riktas mot det antal stamceller som skördats innan högdoskemoterapi inleds. Om utbytet är lågt bör transplantationsprogrammet ersättas av annan behandling.

Utvärdering av produktion av stamceller:

Vid bestämning av antalet stamceller efter skörd, bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden eftersom resultatet av flödescytometrisk analys av antal CD34⁺-celler kan variera mellan laboratorier.

Minimiutbytet av CD34⁺-celler är inte väldefinierat. Det rekommenderade minimiutbytet av $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler per kg är baserat på publicerad erfarenhet för att åstadkomma adekvat hematologisk återhämtning. Utbyte större än $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler per kg anses höra samman med en snabbare återhämtning, inklusive trombocytantal, medan ett lägre utbyte resulterar i en långsammare återhämtning.

Hos friska givare

Mobilisering av perifera stamceller har inget direkt värde för friska individer och bör endast ske efter bedömning i enlighet med gällande lokala regler, som vid benmärgsdonation, när sådana finns. Effekt och säkerhet av användning av Granocyte har inte utvärderats hos givare över 60 års ålder, varför metoden inte rekommenderas i denna åldersgrupp. På grund av vissa lokala regler samt avsaknad av studier ska minderåriga donatorer inte komma ifråga.

Perifer stamcellsskörd bör övervägas för donatorer som uppfyller sedvanliga kliniska och laboratoriemässiga urvalskriterier för benmärgsdonation med speciell vikt fäst vid hematologiska värden.

Uttalad leukocytos (leukocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$) observerades i 24 % av fallen.

Reversibel trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) som bedömts ha samband med aferes sågs i 42 % av fallen och värden på $< 50 \times 10^9/l$ noterades vid enstaka tillfällen efter leukaferes utan några kliniskt betydelsefulla biverkningar. Till följd av detta ska leukaferes inte utföras hos givare som är antikoagulerade eller som har kända defekter i hemostasen. Om mer än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet riktas på patienter med trombocytvärden på $< 100 \times 10^9/l$ före aferes. Allmänt gäller att aferes inte bör genomföras om trombocytvärdet är $< 75 \times 10^9/l$.

Insättande av central venkateter bör om möjligt undvikas och hänsyn tas till venös kärltillgång i valet av givare.

Övergående cytogenetiska förändringar har noterats hos friska donatorer efter användning av G-CSF. Den kliniska signifikansen av dessa förändringar är okänd.

Långtidsuppföljning av dessa donatorer, avseende säkerhet, pågår. Icke desto mindre kan risken för promotion av en malign myeloid klon ej uteslutas. Det är rekommenderat att aferes-centra

systematiskt registrerar och följer stamcellsdonatorer under minst 10 års tid för att garantera monitorering av långtidssäkerheten.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller som mobiliserats med Granocyte

Allogen stamcellstransplantation kan innebära en ökad risk för kronisk GVH (Graft Versus Host) och data över långtidseffekter och funktion av de transplanterade cellerna är begränsade.

Övriga försiktighetsåtgärder

Hos patienter med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion har säkerhet och effekt av Granocyte ej dokumenterats.

Hos patienter med kraftigt minskat antal myeloiska stamceller (t ex till följd av tidigare intensiv strål- eller cytostatikabehandling) kan kapaciteten att bilda neutrofila granulocyter vara reducerad och säkerheten av Granocyte har inte kunnat fastställas.

Splenomegali, vanligen asymtomatisk, och i enstaka fall av mjältraktur har rapporterats hos både friska givare och patienter efter administration av G-CSF.

Mjältens storlek bör därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Mjältraktur bör övervägas hos givare med smärta i övre delen av buken eller skuldersmärta.

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Lenograstimbehandlingen ska avbrytas om patienten utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom, och lämplig symtomatisk behandling, som kan omfatta behov av intensivvård, bör ges (se avsnitt 4.8).

Sicklecellskris kan potentiellt vara associerad med användningen av lenograstim hos patienter som är bärare av anlag för sicklecellanemi eller som har sicklecellanemi. Läkare ska därför iaktta försiktighet vid förskrivning av Granocyte till patienter som har sicklecellanemi eller är anlagsbärare.

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter och givare som får lenograstim. Generellt upphörde händelser av glomerulonefrit efter dosminskning eller utsättning av G-CSF. Urinalysövervakning rekommenderas.

Granocyte innehåller fenylalanin, vilket kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller latex som kan framkalla allvarliga allergiska reaktioner hos predisponerade individer.

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Granocyte rekommenderas ej i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter cytostatikabehandling på grund av snabbt delande cellers känslighet för cytostatika (se avsnitt 4.4). Tänkbara interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har ännu ej studerats i kliniska studier.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lenograstim saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Granocyte skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Granocyte rekommenderas ej till ammande kvinnor eftersom uppgift saknas om lenograstim passerar över i modersmjölk. Utsöndring av lenograstim i modersmjölk har inte studerats på djur. Amning bör avbrytas under behandling med Granocyte

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen är jämförbar hos barn, ungdomar och vuxna.

Vid transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation

I dubbel-blinda, placebokontrollerade studier var medelvärdet för trombocytantalet lägre hos patienter behandlade med Granocyte jämfört med placebo. Detta resulterade dock inte i någon ökning av incidensen av blodförlust-relaterade biverkningar och antal dagar, i median, från BMT till sista trombocytinfusionen var liknande i båda grupperna (se avsnitt 4.4).

Vid transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation och kemoterapi-inducerad neutropeni

I kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna (15 %) desamma för patienter behandlade med Granocyte som för patienter som erhöll placebo. Biverkningarna var sådana som vanligen ses vid konditioneringsregimer och de som observerats hos cancerpatienter som behandlats med kemoterapi. De vanligast rapporterade biverkningarna var infektion/inflammatorisk sjukdom i munhålan, sepsis och infektion, feber, diarré, buksmärta, kräkning, illamående, utslag, alopeci och huvudvärk

Vid PBPC mobilisering hos friska givare

De vanligast rapporterade biverkningarna var milda och övergående: smärta, skelettsmärta, ryggsmärta, asteni, feber, huvudvärk och illamående, ökade värden för ALAT, ASAT, alkaliska fosfataser och LDH. Aferesrelaterad trombocytopeni och leukocytos sågs hos 42 % respektive 24 % hos studiepatienterna.

Vanliga men generellt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats.

Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har rapporterats som mycket sällsynta efter den första subkutana administreringen av lenograstim.

Livshotande biverkningar som har setts efter godkännandet

Kapillär-läckagesyndrom som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs har efter marknadsintroduktion rapporterats som "mindre vanliga" ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) efter administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktorer, främst hos cancerpatienter som genomgår kemoterapi (se avsnitt 4.4).

Frekvens av biverkningar härledd från kliniska prövningar och data efter godkännandet. Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynt ($< 1/10000$), Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynt ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjd LDH					

Blodet och lymfsystemet	Leukocytos, trombocytopeni	Förstorad mjälte			Mjältruption (5)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, asteni					
Blodkärl			Kapillär-läckage-syndrom (6)	Aortit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hemoptys (8)	Lungödem (3), interstitiell pneumoni, lunginfiltrat, lungfibros, pulmonell blödning (8)		
Magtarmkanalen		Buksmärta				
Hud och subkutan vävnad					Hudvaskulit, Sweet's syndrom (4), erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Lyell's syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta (7)	Smärta (1)				
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Reaktion på injektions-stället				
Immunsystemet					Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock	
Lever och gallvägar	Ökning av ASAT/ALAT (2), ökning av alkaliska fosfataser					

- 1/ Risken att smärta ska förekomma är större hos individer med höga peak-värden för vita blodkroppar, särskilt vid värden $\geq 50 \times 10^9/l$.
- 2/ Övergående ökning av ASAT och/eller ALAT har observerats. I de flesta fall förbättrades leverfunktionen efter utsättning av lenograstim.
- 3/ Vissa av de rapporterade fallen har resulterat i respiratorisk insufficiens eller ARDS ("acute

- respiratory distress syndrome”), vilket kan vara livshotande.
- 4/ Sweet’s syndrom, erythema nodosum och pyoderma gangrenosum har huvudsakligen beskrivits hos patienter med hematologisk malignitet, något som är känt i samband med neutrofil dermatos, men har även förekommit vid neutropeni av icke-malign orsak.
 - 5/ Mjältruftur har rapporterats hos både friska givare och patienter som får G-CSFs (se avsnitt 4.4).
 - 6/ Det har förekommit rapporter efter godkännandet angående livshotande kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)
 - 7/ inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi och smärta i extremiteter
 - 8/ Pulmonella biverkningar har rapporterats som dyspné, hypoxi eller hemoptys, samt mycket sällsynt förekommande ARDS (“acute respiratory distress syndrome”) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Effekten av Granocyte vid överdosering har inte undersökts (se avsnitt 5.3). Utsättning av Granocyte-behandling resulterar vanligen i en 50 %-ig nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar med återgång till normal nivå inom 1 till 7 dagar.

Hos en av de tre patienter som fick den högsta Granocyte-dosen på 40 mikrog/kg/dag (5,12 miljoner IE/kg/dag) observerades ett leukocytantal på cirka $50 \times 10^9/l$ den femte behandlingsdagen. Doser på upp till 40 mikrog/kg/dag till människa har inte medfört toxiska biverkningar förutom smärtor i muskler och skelett.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner, ATC-kod: L03AA10

Lenograstim (rHuG-CSF), tillhör cytokingruppen av biologiskt aktiva proteiner vilka reglerar celdifferentiering och celltillväxt.

Verkningsmekanism och Farmakodynamisk effekt

rHuG-CSF är en faktor som stimulerar prekursorceller till neutrofila granulocyter vilket är visat genom att antalet CFU-S och CFU-GM celler ökar i perifert blod.

Granocyte inducerar inom 24 timmar efter administration en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod.

Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende inom området 1-10 mikrog/kg/dag. Upprepade doser inducerar en ökning av neutrofilsvaret vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras som svar på Granocyte-behandling uppvisar normal funktion för kemotaxi och fagocytos.

Liksom andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF uppvisat stimulerande egenskaper *in vitro* på humana endotelceller.

Klinisk effekt och säkerhet

Användning av Granocyte till patienter som genomgått benmärgstransplantation eller som behandlas med cytostatika leder till en signifikant reduktion av varaktigheten av neutropeni-perioder och de komplikationer som associeras till neutropeni.

Behandling med Granocyte, enbart eller efter cytostatikabehandling, mobiliserar stamceller till perifert blod. De autologa perifera stamcellerna (PBPC) kan skördas genom leukaferes och infunderas efter högdos- kemoterapi, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation.

Re-infunderade stamceller som skördats efter mobilisering med Granocyte har visats kunna rekonstituera hematopoesen och förkorta tiden till "engraftment", resulterande i en markant minskning av tiden till "trombocyttransfusionsoberoende" i jämförelse med autolog benmärgstransplantation.

I en sammanslagen ("poolad") analys av data från tre dubbelblinda placebokontrollerade studier av 861 patienter (n=411 \geq 55 år) påvisades ett gynnsamt förhållande mellan risk och nytta vid administrering av lenograstim hos patienter över 55 års ålder som behandlades med konventionell kemoterapi för primär akut myeloisk leukemi, med undantag för AML med gynnsam karyotyp, dvs. t(8;21), t(15;17) och inv(16).

Den kliniska nyttan hos patienter över 55 år, visade sig som en lenograstiminducerad accelererad återhämtning av neutrofilhalten, ökning av andelen patienter utan infektionsepisod, minskad infektionsduration, minskad duration av sjukhusvistelse samt minskad duration av behandling med iv antibiotika. Emellertid var dessa gynnsamma resultat inte förknippade med en minskning av incidensen av svåra eller livshotande infektioner eller av infektionsbetingad mortalitet.

Data från en dubbelblind placebokontrollerad studie av 446 patienter med primär AML visade att hos de 99 patienter som hade gynnsam karyotyp var "event-free survival" signifikant lägre i lenograstimarmen än i placeboarmen, och det fanns en trend mot lägre total överlevnad i lenograstimarmen jämfört med data från gruppen som inte hade gynnsam karyotyp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och Distribution

Granocyte uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik.

Vid upprepad dosering (iv och sc) är toppkoncentrationen i serum proportionell mot den injicerade dosen (omedelbart efter iv infusion eller sc injektion). Upprepad dosering med Granocyte via de två administrationsvägarna visade inga tecken på ackumulering.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 30 % vid rekommenderad dos, den apparenta distributionsvolymen (Vd) är ungefär ca 1 l/kg kroppsvikt och "mean residence time" nära 7 timmar.

Eliminering

Den apparenta eliminationshalveringstiden för Granocyte i serum är vid upprepad subkutan administrering ca 3-4 timmar vid steady state och efter upprepad iv infusion ca 1-1½ timme.

Plasmaclearance av rHuG-CSF ökar 3 gånger (från ca 50 till 150 ml/min) vid upprepad subkutan dosering. Mindre än 1 % av lenograstim utsöndras i urinen i oförändrad form. Man anser att Granocyte metaboliseras till peptider. Maximal serumkoncentration vid upprepad subkutan dosering, med rekommenderad dos av lenograstim, är ca 100 pg/ml/kg kroppsvikt.

Det föreligger en positiv korrelation mellan dos och serumkoncentration av Granocyte samt mellan neutrofilrespons och total mängd lenograstim uppmätt i serum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta toxicitetsstudier på möss (upp till 1000 mikrog/kg/dag) och subakuta toxicitetsstudier på apa (upp till 100 mikrog/kg/dag) visade att effekten av överdosering var begränsad till en förstärkt och reversibel farmakologisk effekt.

Det är ej påvisat i studier på råtta och kanin att Granocyte är teratogent. En ökad incidens av embryoförlust har observerats hos kanin. Dock har ingen missbildning observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Arginin

Fenylalanin

Metionin

Mannitol (E421)

Polysorbat 20

Utspädd saltsyra (för pH-justering)

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter beredning och spädning rekommenderas omedelbar användning.

Hållbarhet av lösning har emellertid visats i 24 timmar mellan +2 °C och 8 °C (i kylskåp).

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

105 mikrog pulver i injektionsflaskor av glas (typ I) med gummipropp (typ I butylgummi) + 1 ml vatten för injektionsvätskor i ampuller av glas (typ I); förpackningsstorlek om 1 eller 5.

105 mikrog pulver i injektionsflaskor av glas (typ I) med gummipropp (typ I butylgummi) + 1 ml vatten för injektionsvätskor i förfyllda sprutor av glas (typ I) med ett nålskydd + 2 nålar (19G och 26G); förpackningsstorlek om 1 eller 5.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande lokala anvisningar.

Med tanke på risken för mikrobiologisk kontaminering av den förfyllda sprutan så är denna endast för engångsanvändning.

Beredningsanvisning

Granocyte injektionsflaskor är endast för engångsbruk.

Granocyte måste beredas innan subkutan eller intravenös användning.

Beredning av Granocyte lösning

Dra, med hjälp av en graderad spruta med nål, under aseptiska förhållanden upp hela det extraherbara innehållet från en ampull lösning för Granocyte. Tillsätt hela innehållet i sprutan i motsvarande Granocyte injektionsflaska.

Tillsätt, aseptiskt, det extraherbara innehållet i den förfyllda engångssprutan till Granocyte injektionsflaska med hjälp av 19G nålen vilken ingår i förpackningen.

Skaka försiktigt tills innehållet är fullständigt löst. Skaka inte häftigt.

Den utspädda parenterala lösningen är genomskinlig och partikelfri.

Den färdigberedda lösningen bör användas omedelbart efter beredning. Förvaringsanvisningar för beredd/utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

Beredning för subkutan administrering

Bered en Granocyte lösning som beskrivet ovan.

Låt nålen och sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och dra upp önskad volym av den beredda lösningen. Ersätt nålen som använts för beredning med lämplig nål för subkutan injektion.

Låt 19G nålen och sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och dra upp önskad volym av den beredda lösningen. Ersätt nålen som använts för beredning med 26G nålen för subkutan injektion.

Administrera omedelbart som subkutan injektion (se avsnitt 4.2 för administreringsinstruktioner)

Beredning av infusionslösning för intravenös administrering

Vid intravenös användning måste Granocyte spädas efter beredning. Bered en Granocyte lösning som beskrivet ovan.

Låt nålen och sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och dra upp önskad volym av den beredda lösningen från injektionsflaskan.

Späd den beredda Granocyte lösningen till önskad koncentration genom att injicera nödvändig volym i antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Administrera intravenöst (se avsnitt 4.2 för administreringsinstruktioner).

Granocyte är kompatibelt med vanligen använda administreringsaggregat när det späds ut med natriumkloridlösning 9 mg/ml (PVC-påsar eller glasflaskor) eller 5 % glukoslösning (glasflaskor).

Spädning av Granocyte 13 miljoner IE/ml till en slutkoncentration av mindre än 0,26 miljoner IE/ml (2 mikrog/ml) rekommenderas inte. 1 injektionsflaska Granocyte 13 miljoner IE/ml färdigberedd lösning bör **inte** spädas i mer än 50 ml.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11655

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.1.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 23.2.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.6.2020