

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

GRANOCYTE, 34 miljoner IE/ml, pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenograstim* (rHuG-CSF) 33,6 miljoner internationella enheter (ekvivalent med 263 µg) 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.

- 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 administreringssätt

Administreringssätt

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 µg) per m² kroppsytta/dag motsvarande 0,64 miljoner IE (5 µg) per kg/dag vid:

- Transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation
- konventionell cytostatikabehandling
- mobilisering av perifera stamceller efter cytostatikabehandling

GRANOCYTE 34 miljoner IE/ml kan användas till patienter med kroppsytta upp till 1,8 m².

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

Vuxna

Vid transplantation av perifera stamceller eller benmärgstransplantation

GRANOCYTE bör administreras dagligen med den rekommenderade dosen 19,2 miljoner IE (150 µg) per m² kroppsytta/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 benmärgstransplantation, hos 50 % av patienterna.

Vid konventionell cytostatika-behandling

GRANOCYTE bör administreras dagligen med den rekommenderade dosen 19,2 miljoner IE (150 µg) per m² kroppsytta/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 µg) per m² kroppsytta/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 per kg).

Vid mobilisering av perifera stamceller med enbart GRANOCYTE, bör GRANOCYTE administreras dagligen med den rekommenderade dosen 1,28 miljoner IE (10 µg) per 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 µg/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.

Pediatrisk 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 finns tillgängliga för vuxendosen.

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

GRANOCYTE 34 miljoner IE/ml kan användas hos patienter med en kroppsytan upp till 1,8 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 försiktighetsmått vid användning

Malign celltillväxt

Granulocyte 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 iakttas 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 34 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 $5 \mu g/kg/dag$ (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 $5 \mu g/kg/dag$ (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 (hemoptys, 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.

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

Fall av venös tromboembolism (såsom djup ventrombos och lungemboli) och arteriell tromboembolism (såsom hjärtinfarkt och cerebrovaskulär händelse) har rapporterats hos givare behandlade med lenograstim. Noggrann övervakning rekommenderas hos givare och patienter med kända riskfaktorer för trombos (se avsnitt 4.8).

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 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 cytostatikabehandling 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 cytostatika-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 laboriemässiga 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 mjältruftur har rapporterats hos både friska givare och patienter efter administration av G-CSF, inklusive lenograstim (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek bör därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Om förstoring av mjälten observeras under lenograstimbehandling, bör lämpliga terapeutiska åtgärder vidtas inklusive avbrytande av administrering av produkten. Mjältruftur 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 hemokoncentration. 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 sicklecellsanemi. 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.

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.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

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 föra 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 medelvärde 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

Kapillärläckagesyndrom 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 provningar och data efter godkännandet.

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$), 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 ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjd LDH					förhöjt C-reaktivt protein
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos, trombocytopeni	Förstorad mjälte			Mjältruftur (5)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, asteni					
Blodkärl			Kapillärläckagesyndrom (6)	Aortit		Venös tromboembolism Arteriell tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Hemoptys (8)	Lungödem (3), interstitiell pneumoni, lunginfiltrat, lungfibros, pulmonell blödning (8)		
Magtarmkanalen		Buksmärtor				
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)				

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynt (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktion på injektionsstället				
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 utsättande 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 hemopty, 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Effekten av GRANOCYTE vid överdosering har inte undersökts (se 5.3). Utsättande 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 µg/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 µg/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 celldifferentiering 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 µg/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 s k 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 "trombocytttransfusionsberoende" 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 neutrofilitalen, 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 µg/kg/dag) och subakuta toxicitetsstudier på apa (upp till 100 µg/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 förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Får ej frysas.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

263 µg 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.

eller

263 µg 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.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering, och avfallshantering

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.

eller

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.

eller

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)
- 5 % glukoslösning (glasflaskor)

Spädning av GRANOCYTE 34 miljoner IE/ml till en slutkoncentration av mindre än 0,32 miljoner IE/ml (2,5 µg/ml) rekommenderas inte. 1 injektionsflaska GRANOCYTE 34 miljoner IE/ml färdigberedd lösning bör **inte** spädas i mer än 100 ml.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 GODKÄNNANDENUMMER

11846

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 juni 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 28 juli 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-02