LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Grasustek 6 mg injektioneste, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 mg pegfilgrastiimia* 0,6 ml:ssa injektionestettä liuosta varten.
Pelkkään proteiiniin perustuva pitoisuus on 10 mg/ml.**

*Tuotettu *Escherichia coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla ja konjugoitu sen jälkeen polyetyleeniglykoliin (PEG).
** Pitoisuus on 20 mg/ml, jos PEG-osa lasketaan mukaan.

Tämän valmisteen vahvuutta ei pidä verrata minkään muun samaan lääkeaineryhmään kuuluvan pegyloidun tai pegyloimattoman proteiinin vahvuuteen. Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg sorbitolia (E420) (ks. kohta 4.4).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön injektioneste, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neutropenian keston lyhentäminen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentäminen aikuisilla potilailla, jotka saavat solunsalpaajia syövän hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä).

4.2 Annostus ja antotapa

Onkologiaan ja/tai hematologiaan perehtyneiden lääkäreiden pitää aloittaa pegfilgrastiimi-hoito ja valvoa sen toteutumista.

Annostus

Pegfilgrastiimin suositeltu annostus on 6 mg (yksi esitäytetty ruisku) kutakin solunsalpaajasykliä kohti vähintään 24 tuntia solunsalpaajalääkityksen jälkeen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Pegfilgrastiimin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2 kuvatun saatavilla olevan tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ei myöskään potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Antotapa

Grasustek annetaan injektiona ihon alle. Injektiot annetaan reiteen, vatsaan tai olkavarteen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Rajalliset kliiniset tutkimustulokset viittaavat siihen, että pegfilgrastiimilla on vastaavanlainen vaikutus potilaiden toipumisaikaan vaikeasta neutropeniasta kuin filgrastiimilla *de novo* akuutissa myelooisessa leukemiassa (ks. kohta 5.1). Pegfilgrastiimin pitkäaikaisvaikutuksia ei kuitenkaan ole vahvistettu akuutin myelooisen leukemian hoidossa, joten sen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

Granulosyyttikasvutekijä (G-CSF) voi edistää myeloidisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia voi esiintyä myös joissakin ei-myeloidisissa soluissa *in vitro*.

Pegfilgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu myelodysplastista oireyhtymää, kroonista myelogeenista leukemiaa eikä sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä pidä antaa näille potilaille. Erityistä huomiota on kiinnitettävä kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaation erottamiseen akuutista myelooisesta leukemiasta.

Pegfilgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 55-vuotiaiden potilaiden hoidossa *de novo* akuutissa myelooisessa leukemiassa, johon liittyy sytogenetiikka t(15;17).

Pegfilgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu suuriannoksista solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää solunsalpaajien vakiintuneiden annostussuositusten ylittämiseen.

Keuhkoihin liittyvät haittatapahtumat

Keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista pneumoniaa, on raportoitu G-CSF antamisen jälkeen. Näiden vaikutusten vaara voi olla suurempi potilailla, joilla on äskettäin ollut keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuume (ks. kohta 4.8).

Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen ilmaantuminen radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten yhteydessä sekä keuhkofunktion heikkeneminen samalla kun neutrofiilien määrä lisääntyy, voivat olla äkillisen hengitysvajausoireyhtymän (ARDS) esioireita. Tällaisessa tilanteessa pegfilgrastiimin käyttö pitää keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan ja antaa asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.8).
Glomerulonefriitti

Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saavilla potilailla on raportoitu glomerulonefriittiä. Yleensä glomerulonefriitti parani filgrastiimin tai pegfilgrastiimin annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Virtsatutkimuksia suositellaan tehtäväksi säännöllisin välein.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Potilaita, joille kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, on seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Pegfilgrastiimin antamisen jälkeen on esiintynyt yleensä oireetonta splenomegaliaa, ja pernan repeämiä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Pernan kokoa on sen vuoksi seurattava tarkoin (esim. tunnustelu, ultraäänitutkimus). Pernan repeämän mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään yläosassa.

Trombosytopenia ja anemia

Pegfilgrastiimi-hoito yksinään ei estä trombosytopeniaa ja anemiaa, koska luuydintä lamaavaa solunsalpaajahoitoa jatketaan täysin annoksin määrätyn hoito-ohjelman mukaisesti. Trombosyytti- ja hematokriittiarvoja on seurattava säännöllisin välein. Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia yksittäisiä solunsalpaajia tai niiden yhdistelmiä.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myelooinen leukemia rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla

Markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa pegfilgrastiimi annettuna samanaikaisesti solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa on yhdistetty myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) ja akuutin myelooisen leukemian (AML) kehittymiseen rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla (katso kohta 4.8). Rinta- ja keuhkosyöpä potilaita on seurattava myelodysplastisen oireyhtymän ja akuutin myelooisen leukemian merkkien ja oireiden varalta.

Sirppisoluanemia

Sirppisolukriisejä on esiintynyt pegfilgrastiimin käytön aikana potilailla, joilla on alttius sirppisolutautiin tai sirppisolutauti (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi on oltava varovainen, jos määrätään pegfilgrastiimia potilaille, joilla on alttius sirppisolutautiin tai sirppisolutauti, ja asianmukaisia kliinisiä parametrejä ja laboratorioarvoja on seurattava tarkoin, huomioiden erityisesti tämän lääkkeen mahdollinen yhteys pernan suurentumiseen ja vaso-okklusiiviseen kriisiin.

Leukosytoosi

Alle 1 %:lla pegfilgrastiimia saaneista potilaista on havaittu valkosoluarvoja, jotka ovat 100×10^9/l tai suurempia. Tämänasteiseen leukosytoosiin suoranaisesti liittyviä haittatapahtumia ei ole raportoitu. Tällainen valkosoluarvon nousu on ohimenevä, se todetaan yleensä 24–48 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta ja se on tämän lääkkeen farmakodynaamisten vaikutusten mukainen. Kliinisten vaikutusten ja mahdollisen leukosytoosin vuoksi valkosoluarvoa on seurattava säännöllisin välein hoidon aikana. Jos valkosoluarvo ylittää tason 50×10^9/l sen jälkeen, kun odotettu pohjalukema on saavutettu, tämän lääkkeen käyttö on lopetettava heti.

Yliherkkyys

Pegfilgrastiimia saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitojaksojen yhteydessä. pegfilgrastiimi-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Pegfilgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt pegfilgrastiimi- tai filgrastiimiyliherkkyyttä. Mahdolliset vakavat

allergiset reaktiot on hoidettava asianmukaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin useiden vuorokausien ajan.

Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Stevens–Johnsonin oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan, on raportoitu pegfilgrastiimihoidon yhteydessä harvoin. Jos potilaalle on kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä pegfilgrastiimin käytön yhteydessä, potilaalle ei saa enää koskaan antaa pegfilgrastiimihoitoa.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Pegfilgrastiimin vasta-aineiden muodostuminen on yleensä vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy, kuten on odotettavissa kaikkia biologisia lääkkeitä käytettäessä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

Aortan tulehdus

Aortan tulehdusta on raportoitu terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla G-CSF-annon jälkeen. Oireita voivat olla kuume, vastakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden (esim. c-reaktiivinen proteiini ja valkosolujen määrä) kohoaminen. Useimmissa tapauksissa aortan tulehdus diagnosoitiin tietokonetomografialla ja se korjautui yleisesti itsestään G-CSF:n lopettamisen jälkeen. Ks. myös kohta 4.8.

Muut varoitukset

Pegfilgrastiimin tehoa ja turvallisuutta veren kantasolujen mobilisaatiossa ei ole tutkittu riittävästi potilailla eikä terveillä luovuttajilla.

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoieettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Apuaineet

Sorbitoli
Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 6 mg:n annosta kohti eli käytännössä sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska nopeasti jakautuvat myeloidiset solut saattavat olla herkkiä solunsalpaajille, Pegfilgrastiimi pitää antaa vähintään 24 tuntia solunsalpaajien antamisen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa pegfilgratiimia on annettu turvallisesti 14 päivää ennen solunsalpaajalääkitystä. Pegfilgrastiimin samanaikaista käyttöä minkään solunsalpaajan kanssa ei ole tutkittu potilailla. Eläinkoemalleissa pegfilgrastiimin ja 5- fluorourasiilin (5-FU) tai muiden antimetaboliittien samanaikaisen käytön on todettu voimistavan luuydinlamaa.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoieettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole erityisesti tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta litiumin kanssa, joka myös edistää neutrofiilien vapautumista, ei ole erityisesti tutkittu. Ei ole osoitettu, että tämänkaltainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

Grasustekin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat viivästynyttä luuydinlamaa aiheuttavia solunsalpaajia, esimerkiksi nitrosoureoita.

Erityisiä interaktio- tai metaboliatutkimuksia ei ole tehty; kliinisissä tutkimuksissa Grasustekilla ei kuitenkaan ole havaittu yhteisvaikutuksia minkään muun lääkevalmisteen kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja pegfilgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Grasustekin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa pegfilgrastiimin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Grasustek-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pegfilgrastiimi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymistoimintoihin eikä hedelmällisyyteen kerran viikossa annettuina kumulatiivisina annoksina, jotka olivat noin 6–9 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu annos (kehon pinta-alan perusteella) (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pegfilgrastiimilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat luukipu (hyvin yleinen [≥ 1/10]) ja lihas- ja luustokipu (yleinen [≥ 1/100, < 1/10]). Luukipu oli yleensä lievää tai kohtalaista ja ohimenevää, ja se saatiin useimmiten hallintaan tavallisilla kipulääkkeillä.

Yliherkkyysreaktion tyyppisiä oireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta, ihon punoitusta, kasvojen ja kaulan punoitusta ja hypotensiota, on esiintynyt ensimmäisellä tai myöhemmillä hoitokerroilla pegfilgrastiimin yhteydessä (melko harvinainen [≥ 1/1 000, < 1/100]). Pegfilgrastiimia saavilla potilailla voi esiintyä vakavia allergisia reaktioita, myös anafylaksiaa (melko harvinainen) (ks. kohta 4.4).

Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla on raportoitu G-CSF:ien antamisen jälkeen melko harvoin (≥ 1/1 000, < 1/100) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy; ks. kohta 4.4 ja jäljempänä oleva kappale Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

Splenomegalia, yleensä oireeton, on melko harvinainen haittavaikutus.

Pegfilgrastiimin antamisen jälkeen on raportoitu melko harvoin pernan repeämiä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista pneumoniaa, keuhkoedeemaa, keuhkoinfiltraatteja ja keuhkofibroosia, on raportoitu melko harvoin. Nämä ovat johtaneet melko harvoin hengitysvajaukseen tai ARD:hen, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Yksittäisiä sirppisolukriisitapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti (melko harvinainen haittavaikutus sirppisolupotilailla) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon tiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä MedDRA	**Haittavaikutukset**				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	**Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)**	**Melko harvinainen (≥ 1/1 000,< 1/100)**	**Harvinainen (≥1/10 000, < 1/1 000)**	**Hyvin harvinainen (< 1/10 000)**
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Myelodysplastinen oireyhtymä[1] Akuutti myelooinen leukemia[1]		
Veri ja imukudos		Trombosytopenia[1]; Leukosytoosi[1]	Sirppisoluanemiaan liittyvä kriisi[2] ; Splenomegalia[2]; Pernan repeämä[2]		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot; Anafylaksia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Virtsahappoarvon kohoaminen		
Hermosto	Päänsärky[1]				
Verisuonisto			Kapillaarivuoto-oireyhtymä[1]	Aortiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Äkillinen hengitysvajausoire-yhtymä[2] Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset (interstitiaalinen pneumonia, keuhkoedeema, keuhkoinfiltraatit ja keuhkofibroosi) Veriyskä	Keuhko-verenvuoto	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi[1]				
Iho ja ihonalainen kudos			Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)[1,2]; Ihon vaskuliitti[1,2]	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luukipu	Lihas- ja luustokipu (lihaskipu, nivelkipu,			

		raajakipu, selkäkipu, lihas- ja luustokipu, niskakipu)			
Munuaiset ja virtsatiet			Glomerulonefriitti[2]		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan kipu[1] Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Injektiokohdan reaktiot[2]		
Tutkimukset			Laktaattidehydrogenaasiarvon ja alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen[1] ALAT- tai ASAT-arvon ohimenevä kohoaminen maksan toimintakokeissa[1]		

[1] Ks. jäljempänä oleva kappale Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.
[2] Tämä haittavaikutus todettiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kliinisissä vertailututkimuksissa aikuisilla. Yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskelmalla, joka perustui yhdeksässä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa pegfilgrastiimia saaneiden 1 576 potilaan tietoihin.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Sweetin oireyhtymää on raportoitu melko harvoin, ja joissakin tapauksissa taustalla olevat pahanlaatuiset verisairaudet ovat voineet vaikuttaa sen kehittymiseen.

Pegfilgrastiimilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoin ihon vaskuliittia. Vaskuliitin syntymekanismia pegfilgrastiimia saaneilla potilailla ei tunneta.

Injektiokohdan reaktioita, kuten injektiokohdan punoitusta (melko harvinainen) sekä injektiokohdan kipua (yleinen), on esiintynyt ensimmäisen tai myöhempien pegfilgrastiimi-hoitokertojen yhteydessä.

Leukosytoosia (valkosoluarvo > 100 $\times 10^9$/l) on raportoitu yleisesti (ks. kohta 4.4)

Melko harvoin esiintyi korjautuvaa lievää tai kohtalaista virtsahappoarvon ja alkalisen fosfataasiarvon nousua ja korjautuvaa lievää tai kohtalaista laktaattidehydrogenaasiarvon nousua, kun pegfilgrastiimia annettiin solunsalpaajalääkityksen jälkeen. Arvojen kohoamiseen ei liittynyt kliinisiä oireita.

Pahoinvointia ja päänsärkyä esiintyi hyvin yleisesti solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Maksan toimintakokeissa on todettu melko harvoin kohonneita alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT), kun potilaat ovat saaneet pegfilgrastiimia solunsalpaajahoidon jälkeen. Nämä ovat ohimeneviä muutoksia, ja arvot palautuvat lähtötasolle.

Rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla tehdyssä epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu lisääntynyt myelodysplastisen oireyhtymän ja akuutin myelooisen leukemian riski pegfilgrastiimi-hoidon ja samanaikaisesti annettujen solunsalpaajien ja/tai sädehoidon jälkeen (katso kohta 4.4).

Trombosytopeniaa on raportoitu yleisesti.

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu G-CSF käytön yhteydessä niiden markkinoille tulon jälkeen. Tapaukset on yleensä todettu potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lääkkeen käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on vain vähän kokemuksia. Vakavia haittavaikutuksia on todettu useammin nuoremmilla 0–5-vuotiailla lapsilla (92 %) kuin 6–11-vuotiailla (80 %) ja 12–21-vuotiailla (67 %) vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Yleisin raportoitu haittavaikutus oli luukipu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, kun muutamille terveille tutkittaville ja ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin ihonalaisina kerta-annoksina 300 µg/kg. Haittatapahtumat olivat samanlaisia kuin pienempiä pegfilgrastiimiannoksia saaneilla potilailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, kasvutekijät; ATC-koodi: L03AA13.

Grasustek on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta http://www.ema.europa.eu.

Ihmisen granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee neutrofiilien muodostumista ja vapautumista luuytimestä. Pegfilgrastiimissa rekombinantti ihmisen G-CSF (r-metHuG-CSF) on kovalenttisesti konjugoitunut yhteen 20 kilodaltonin kokoiseen polyetyleeniglykolimolekyyliin (PEG). Pegfilgrastiimi on filgrastiimin pitkävaikutteinen muoto, jonka pitempi vaikutuksen kesto perustuu vähäisempään munuaispuhdistumaan. Pegfilgrastiimilla ja filgrastiimilla on osoitettu olevan samanlainen vaikutusmekanismi, joka suurentaa huomattavasti perifeerisen veren neutrofiilien määrää 24 tunnin kuluessa ja hieman monosyyttien ja/tai lymfosyyttien määrää. Kuten filgrastiimin, myös pegfilgrastiimin avulla muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksista ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden tavoin G-CSF:lla on ihmisen endoteelisoluja stimuloivia ominaisuuksia *in vitro*. G-CSF voi edistää myeloidisten, myös pahanlaatuisten, solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa esiintyä myös joissakin ei-myeloidisissa soluissa *in vitro*.

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa avaintutkimuksessa, jossa suuren riskin II–IV asteen rintasyöpää sairastavat potilaat saivat doksorubisiinia ja doketakselia sisältävää luuydintä lamaavaa solunsalpaajahoitoa, yksi pegfilgrastiimiannos solunsalpaajasykliä kohti lyhensi neutropenian kestoa ja vähensi kuumeisen neutropenian esiintymistä samassa määrin kuin todettiin annettaessa filgrastiimia päivittäin (kerran päivässä annettujen annosten lukumäärä 11 [mediaani]). Ilman kasvutekijätukea tämän hoito-ohjelman yhteydessä raportoidun 4. asteen neutropenian kesto on ollut 5–7 vuorokautta ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus 30–40 %. Tutkimuksessa (n = 157), jossa

käytettiin pegfilgrastiimia 6 mg:n vakioannoksena, 4. asteen neutropenian kesto (keskiarvo) oli pegfilgrastiimiryhmässä 1,8 vuorokautta ja filgrastiimiryhmässä 1,6 vuorokautta (ero 0,23 vuorokautta, 95 %:n luottamusväli –0,15, 0,63). Kuumeista neutropeniaa esiintyi koko tutkimusjakson aikana pegfilgrastiimia saaneessa ryhmässä 13 %:lla ja filgrastiimia saaneessa ryhmässä 20 %:lla potilaista (ero 7 %, 95 %:n luottamusväli –19 %, 5 %). Toisessa tutkimuksessa (n = 310), jossa

käytettiin painonmukaista annosta (100 µg/kg), 4. asteen neutropenian kesto (keskiarvo) oli pegfilgrastiimiryhmässä 1,7 vuorokautta ja filgrastiimiryhmässä 1,8 vuorokautta (ero 0,03 vuorokautta, 95 %:n luottamusväli –0,36, 0,30).

Kuumeisen neutropenian kokonaisesiintyvyys oli pegfilgrastiimia saaneiden potilaiden ryhmässä 9 % ja filgrastiimia saaneiden ryhmässä 18 % (ero 9 %, 95 %:n luottamusväli –16,8 %, –1,1 %).

Rintasyöpäpotilaiden lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin pegfilgrastiimin vaikutusta kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuteen sellaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, jossa kuumeisen neutropenian esiintyvyys on yleensä 10–20 % (doketakseli 100 mg/m^2 3 viikon välein 4 syklin ajan). Yhteensä 928 potilasta sai satunnaistetusti joko pegfilgrastiimia tai lumevalmistetta kerta-annoksena noin 24 tunnin kuluttua (2. päivänä) solunsalpaaja-annoksesta jokaisen syklin aikana. Kuumeista neutropeniaa esiintyi pegfilgrastiimiryhmään satunnaistetuilla potilailla vähemmän (1 %) kuin lumeryhmän potilailla (17 %, $p < 0,001$). Kliinisesti diagnosoituun kuumeiseen neutropeniaan liittyvä sairaalahoidon ja laskimonsisäisen infektiolääkityksen tarve oli pegfilgrastiimiryhmässä vähäisempi kuin lumeryhmässä (1 % ja 14 %, $p < 0,001$; ja 2 % ja 10 %, $p < 0,001$).

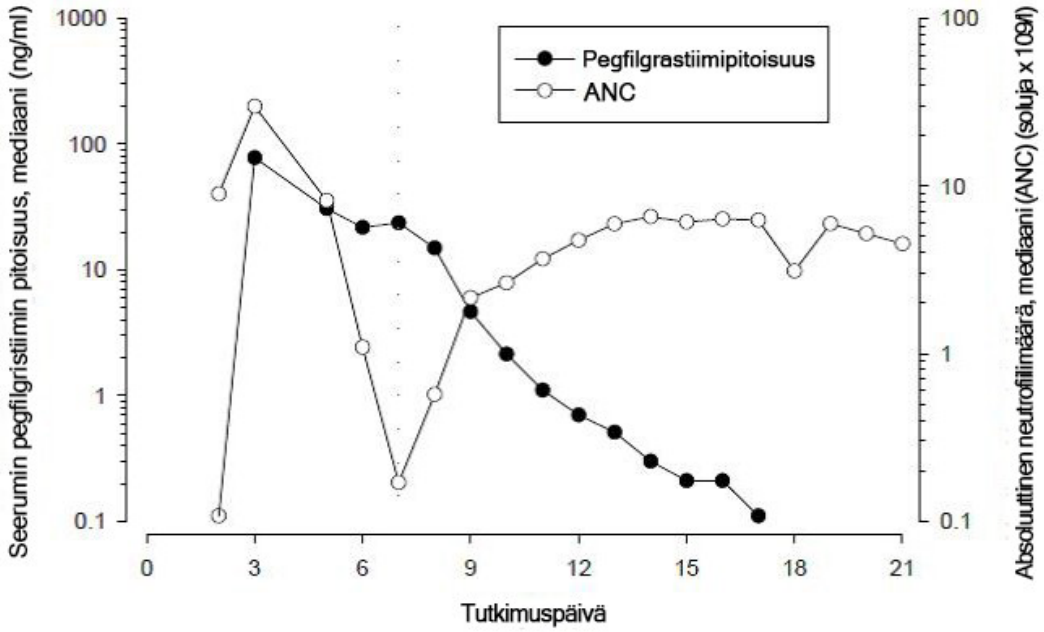
Pienessä (n = 83) 2. vaiheen satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa potilaat saivat solunsalpaajahoitoa *de novo* akuuttiin myelooiseen leukemiaan, induktiohoidon aikana annettua pegfilgrastiimia (6 mg kerta-annos) verrattiin filgrastiimiin. Toipumisajan vaikeasta neutropeniasta arvioitiin olevan molemmissa hoitoryhmissä 22 vuorokautta (mediaani). Pitkäaikaista hoitotulosta ei tutkittu (ks. kohta 4.4).

Sarkoomaa sairastavien lapsipotilaiden 2. vaiheen (n = 37) satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa pegfilgrastiimia (100 µg/kg) annettiin vinkristiiniä, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (VAdriaC/IE) sisältävän solunsalpaajahoidon 1. syklin jälkeen, vaikean neutropenian (neutrofiilimäärä $< 0,5 \times 10^9$/l) kesto oli pitempi 0–5-vuotiailla nuoremmilla lapsilla (8,9 vrk) kuin 6–11-vuotiailla (6 vrk) ja 12–21-vuotiailla (3,7 vrk) vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Lisäksi kuumeista neutropeniaa esiintyi enemmän nuoremmilla 0–5-vuotiailla lapsilla (75 %) kuin 6–11-vuotiailla (70 %) ja 12–21-vuotiailla (33 %) vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

5.2. Farmakokinetiikka

Ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen pegfilgrastiimin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 16–120 tunnin kuluttua annoksesta, ja pegfilgrastiimin pitoisuudet seerumissa säilyvät luuydintä lamaavan solunsalpaajahoidon jälkeisen neutropenian keston ajan. Pegfilgrastiimi eliminoituu epälineaarisesti suhteessa annokseen; pegfilgrastiimin seerumipuhdistuma vähenee annoksen suurentuessa. Pegfilgrastiimi näyttää eliminoituvan pääasiassa neutrofiilivälitteisen puhdistuman kautta, mikä saturoituu suurempia annoksia käytettäessä. Itsesäätelevän puhdistumamekanismin mukaisesti pegfilgrastiimin pitoisuus seerumissa pienenee nopeasti neutrofiilimäärän alkaessa suurentua (ks. kuva 1).

Kuva 1. Seerumin pegfilgrastiimipitoisuuden ja absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) mediaaniarvot 6 mg:n kertainjektion jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet solunsalpaajahoitoa



Neutrofiilivälitteisen puhdistumamekanismin vuoksi munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan pegfilgrastiimin farmakokinetiikkaan. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaus, ei vaikuttanut pegfilgrastiimin farmakokinetiikkaan avoimessa kerta-annostutkimuksessa (n = 31).

Iäkkäät

Rajalliset tutkimustulokset osoittavat, että pegfilgrastiimin farmakokinetiikka on iäkkäillä (> 65-vuotiailla) samanlainen kuin muillakin aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Pegfilgrastiimin farmakokinetiikkaa tutkittiin 37:llä sarkoomaa sairastavalla lapsipotilaalla, jotka saivat pegfilgrastiimia 100 µg/kg VAdriaC/IE-solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Pegfilgrastiimialtistuksen (AUC) keskiarvo (± keskihajonta) oli nuorimmassa ikäryhmässä (0–5-vuotiailla) suurempi (47,9 ± 22,5 µg·hr/ml) kuin 6–11-vuotiailla (22,0 ± 13,1 µg·hr/ml) ja 12–21-vuotiailla (29,3 ± 23,2 µg·hr/ml) vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 5.1). Nuorinta ikäryhmää (0–5-vuotiaita) lukuun ottamatta AUC:n keskiarvo näytti olevan lapsilla samanlainen kuin suuren riskin II–IV asteen rintasyöpää sairastavilla aikuisilla, jotka saivat pegfilgrastiimia 100 µg/kg doksorubisiini-/doketakselihoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisista toistuvilla annoksilla tehdyistä toksisuustutkimuksista saadut prekliiniset tiedot toivat esiin odotettuja farmakologisia vaikutuksia, joita olivat valkosolumäärän suureneminen, myeloidinen hyperplasia luuytimessä, ekstramedullaarinen hematopoieesi ja pernan suureneminen.

Jälkeläisillä ei havaittu haittavaikutuksia, kun tiineille rotille annettiin pegfilgrastiimia ihon alle, mutta kaniineilla pegfilgrastiimin on havaittu aiheuttavan alkio-/sikiötoksisuutta (alkionmenetyksiä), kun kumulatiiviset annokset olivat noin 4-kertaisia verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen. Näitä vaikutuksia ei havaittu, kun tiineille kaniineille annettiin annoksia, jotka vastasivat ihmisille

suositeltua annosta. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että pegfilgrastiimi voi läpäistä istukan. Tutkimukset rotilla osoittivat, ettei ihon alle annettu pegfilgrastiimi vaikuttanut lisääntymistoimintoihin, hedelmällisyyteen, kiimakiertoon, pariuttamisen ja parittelun väliseen aikaan eikä sikiön elossaoloaikaan kohdussa. Näiden löydösten merkitystä ihmisen kannalta ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumasetaatti*
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

*Natriumasetaatti on muodostunut väkevästä etikkahaposta ja natriumhydroksidista.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, varsinkaan natriumkloridiliuosten, kanssa.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Grasustek voidaan pitää huoneenlämmössä (ei yli 30°C) yhden kerran enintään 72 tunnin ajan. Grasustek on hävitettävä, jos se on ollut huoneenlämmössä kauemmin kuin 72 tuntia.

Ei saa jäätyä. Alle 24 tuntia kestänyt, yhden kerran tapahtunut jäätyminen ei vaikuta haitallisesti Grasustekin säilyvyyteen.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on (butyyli)kumitulppa sekä ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa on automaattinen turvamekanismi. Neulassa on joustava peräänantamaton neulansuojus.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 mg pegfilgrastiimia 0,6 ml:ssa injektionestettä liuosta varten. Pakkauksessa on 1 esitäytetty ruisku, jossa on automaattinen turvamekanismi (0,6 ml).

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen Grasutekin antamista on tarkastettava silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa antaa injektiona.

Voimakas ravistaminen voi aiheuttaa pegfilgrastiimin sakkautumisen, jolloin se muuttuu biologisesti tehottomaksi.

Anna esitäytetyn ruiskun manuaalista antoa varten lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin ajan ennen ruiskun käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1375/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07/2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
http://www.ema.europa.eu.