

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

12.10.2015, Versio 2.0

## RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

GRANOCYTE-valmistetta käytetään:

Lyhentämään aikaa, jolloin neutrofiilien (yleisin veren valkosoluista) määrä on alentunut luuytimen tai veren kantasolusiirron jälkeen. Luuydin on luun sisällä olevaa pehmytkudosta, joka valmistaa verisoluja. Veren kantasolut ovat soluja, joita voidaan kerätä verenkierrosta granulosityttöryhmiä stimuloivan kasvutekijä -hoidon (G-CSF-hoito) jälkeen.

- Organisaatio, joka kerää tietoja vuosittain tehtyjen veren kantasolusiirtojen määrästä yhteensä 45 maasta (mukaan lukien 39 Euroopan maata) selvitti, että vuonna 2010 noin 21 000 syöpäpotilaalle (joiden sairastama syöpätyyppi ei liittynyt luuytimeen tai vaikuttanut siihen) tehtiin veren kantasolusiirto. Ennen kantasolusiirtoa potilaille annetaan luuytimen solujen kasvua hillitsevää lääkehoitoa. Hoidon seurauksena potilaiden veren valkosolujen (elimistöä infektioilta ja vierailta aineilta suojaavien solujen) määrä vähenee. Lenograstiimin avulla voidaan lyhentää neutropenian kestoa eli aikaa, jolloin valkosolujen määrä on alentunut.

Syöpähoidon jälkeen, jos valkosolujen määrä on liian alhainen (neutropenia).

- Syöpähoidoissa käytettävä kemoterapia vähentää lähes aina veren valkosolujen (elimistöä infektioilta ja vierailta aineilta suojaavien solujen) määrää, minkä vuoksi potilailla on normaalia suurempi infektioriski. Tämän haitan vaikeusaste saattaa kuitenkin vaihdella eri kemoterapiamuodoissa. Eniten tietoa on potilaista, jotka saavat kemoterapiaa rintasyövän ja imusolmukeesyövän hoitoon. Näistä potilaista noin 17–36 %:lla esiintyy kuumeista neutropeniaa. Imusolmukeesyövän hoitoon kemoterapiaa saavista potilaista 25–50 %:lla esiintyy kuumeista neutropeniaa. Eräissä tutkimuksissa, jossa tutkittiin rinta-, keuhko- ja munasarjasyöpäpotilaita, vaikeaa kuumeista neutropeniaa todettiin 7 %:lla potilaista.

Kun potilaan omien veren kantasolujen määrää täytyy lisätä tai kun toinen henkilö haluaa toimia veren kantasolujen luovuttajana.

- Tietyt veren kantasolut voivat tuottaa kypsiä verisoluja, kuten punasoluja (happea kuljettavia soluja), verihiutaleita (veren hyytymistä edistäviä soluja) ja valkosoluja (elimistöä infektioilta ja vierailta aineilta suojaavia soluja). Lenograstiimia voidaan käyttää lisäämään luuytimen verisolutuotantoa, jotta tuotetut verisolut voitaisiin kerätä potilaiden tai luovuttajien verestä. Veren kantasolut voidaan varastoida ja siirtää takaisin potilaalle verensiirtona, kun potilaan oma immuunijärjestelmä pyritään palauttamaan. Terveet luovuttajat voivat luovuttaa veren kantasoluja niitä tarvitseville. Vuonna 2010 noin 17 000 syöpäpotilaalle (joiden sairastama syöpätyyppi ei liittynyt luuytimeen tai vaikuttanut siihen) tehtiin veren kantasolusiirto, jossa potilaiden omia veren kantasoluja siirrettiin takaisin heidän verenkiertoonsa. Tämän lisäksi 12 000 potilaalle siirrettiin terveiltä luovuttajilta kerättyjä veren kantasoluja.

### **VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä**

- Euroopan unionissa (EU) valmisteen yhdeksi käyttöaiheeksi on määritetty "neutropenian (veren valkosolujen vähenemisen) keston lyhentäminen potilailla, joiden sairastama syöpätyyppi ei liity luuytimeen tai vaikuta siihen ja jotka saavat ensin luuytimen solujen kasvua hillitsevää lääkehoitoa ja sen jälkeen luuytimen siirron". Lenograstiimin aikaansaama neutrofiilien (eräiden elimistöä infektioilta suojaavien valkosolujen) määrää lisäävä vaikutus osoitettiin yhdessä lenograstiimin tehoa tämän käyttöaiheen hoidossa selvittävässä tutkimuksessa ja kahdessa tutkimuksessa, jotka tehtiin lenograstiimin turvallisuutta ja hyödyllisyyttä koskevan tiedon osoittamiseksi ja laajentamiseksi. Tutkimuksiin osallistui noin 460 potilasta.
- EU:ssa valmisteen käyttöaiheen "kemoterapian seurauksena aiheutuvan neutropenian (veren valkosolujen vähenemisen) keston lyhentäminen" hyötyjä tutkittiin kolmessa lenograstiimin tehoa selvittävässä tutkimuksessa, neljässä tutkimuksessa, jotka tehtiin lenograstiimin turvallisuutta ja hyödyllisyyttä koskevan tiedon arvioimiseksi ja laajentamiseksi ja kahdessa tehoa, turvallisuutta ja hyödyllisyyttä arvioivassa tutkimuksessa. Näihin tutkimuksiin (joissa lenograstiimihoidoa verrattiin vakiintuneeseen hoitoon) osallistui noin 1 700 rinta-, keuhko-, imusolmuke-, pehmytkudos- ja kiinteää syöpää, sekä kahden tyyppistä akuuttia verisyöpää sairastavaa potilasta. Tutkimuksissa arvioitiin lenograstiimin vaikutusta veren valkosolujen määrään, valkosolujen vähentyneen määrän kestoa, raportoitujen infektioiden määrää, kemoterapian vaikutusta sekä aikaa, jonka kuluessa veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrät palautuivat normaalitasolle.
- EU:ssa valmisteen käyttöaiheen "veren kantasolujen mobilisaatio perifeeriseen verenkiertoon" hyötyjä tutkittiin neljässä lenograstiimin tehoa selvittävässä tutkimuksessa ja yhdessä tutkimuksessa, joka tehtiin lenograstiimin turvallisuutta ja hyödyllisyyttä koskevan tiedon arvioimiseksi ja laajentamiseksi. Tutkimuksiin osallistui noin 260 potilasta, jotka sairastivat Hodgkinin tautia, imusolmuke- tai rintasyöpää, kroonista myelooista leukemiaa, akuuttia leukemiaa tai luuytimen sairautta, jossa luuydin ei tuota riittävästi terveitä verisoluja.

### **VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta**

Lenograstiimia ei suositella alle 2-vuotiaalle lapsille, koska lenograstiimia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

**VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista**

**Tärkeät tunnistetut riskit potilaille**

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<p>Vakavat keuhkojen haittavaikutukset/äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä (keuhkoissa ilmenevät haittavaikutukset, kuten keuhkokudoksen tai keuhkorakkuloita ympäröivän tilan arpeutumisen (eli interstitiaalinen keuhkokuume) /vakava hengitysvaikeus)</p>	<p>Keuhkoissa ilmeneviä haittavaikutuksia, erityisesti keuhkokudoksen ja keuhkorakkuloita ympäröivän tilan arpeutumista, on raportoitu harvoin lenograstiimin tai jonkin muun samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvan valmisteen antamisen jälkeen. Riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on äskettäin kertynyt nestettä keuhkoihin tai jotka ovat sairastaneet keuhkotulehduksen.</p> <p>Äkillistä hengitysvaikeusoireyhtymää (vaikea hengityssairaus) on raportoitu harvoin lenograstiimin käytön</p>	<p>Potilaita, joilla on riskitekijöitä (äskettäistä nesteen kertymistä keuhkoihin tai keuhkotulehduksen sairastaneet), on seurattava.</p> <p>Jos potilaalle kehittyy äkillisiä keuhko-oireita kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta ja merkkejä nesteen kertymisestä keuhkoihin ja keuhkojen toiminnan heikentymistä, lenograstiimin antaminen on lopetettava.</p>
<p>Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, johon tyypillisesti liittyy kuumetta, veren valkosolujen runsautta, aristavia ja punoittavia näppylöitä iholla sekä nestettä ja runsaasti valkosoluja sisältäviä läiskiä (Sweetin oireyhtymä)</p>	<p>Kuumetta, veren valkosolujen runsautta, aristavia ja punoittavia näppylöitä iholla sekä nestettä ja runsaasti valkosoluja sisältäviä läiskiä aiheuttavaa Sweetin oireyhtymää on raportoitu hyvin harvoin lenograstiimin tai muiden samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvien valmisteiden antamisen jälkeen.</p> <p>Sweetin oireyhtymää on todettu pääasiassa verisyöpää sairastavilla potilailla, mutta sitä on esiintynyt myös potilailla, joiden veren valkosolujen määrä on pieni johtuen muusta syystä kuin syövästä.</p>	<p>Sweetin oireyhtymän kehittymisen ehkäisemiseksi ei ole suosituksia. Mikäli potilaalle kehittyy vaikea Sweetin oireyhtymä, lenograstiimin antaminen on keskeytettävä, kunnes oireet ovat hävinneet.</p>
<p>Pernan liikakasvu/repeämä</p>	<p>Yleisenä haittana on raportoitu oireetonta pernan liikakasvua ja hyvin harvinaisena pernan repeämää lenograstiimin tai muiden samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvien valmisteiden antamisen jälkeen.</p>	<p>Pernan kokoa on seurattava tarkasti (esimerkiksi potilaan kliinisen tutkimisen tai ultraäänitutkimusten avulla). Pernan repeämää voidaan epäillä, jos potilaalla on ylävatsakipua vasemmalla tai säteilykipua olkapäähän.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<p>Anafylaktinen sokki (vaikea ja mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio) mukaan lukien yliherkkyysoireyksiöt</p>	<p>Lenograstiimin ensimmäisen ihonalaisen annoksen jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisena haittana allergisia reaktioita kuten anafylaksiaa.</p> <p>Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisessa käytettävän liuotinta (injektioneesteisiin käytettävä vesi) sisältävän esitäytetyn ruiskun neulansuojuksessa on lateksia, joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksille herkille potilaille.</p>	<p>Lenograstiimia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä lenograstiimille tai jollekin valmisteen apuaineista.</p> <p>Potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä lateksille, on käytettävä muuta ruiskua kuin ruiskua, joka on lääkkeen mukana ennen lääkkeen antoa tapahtuvaan lääkkeen käyttökuntoon saattamista varten.</p>
<p>Trombosytopenia (verihiutaleiden pieni määrä veressä)</p>	<p>Hyvin yleisenä haittavaikutuksena on raportoitu verihiutaleiden määrän vähenemistä lenograstiimin antamisen jälkeen.</p>	<p>Verihiutaleiden määrän laskua voidaan seurata säännöllisillä verikokeilla, joiden perusteella on mahdollista säätää lenograstiimin annostelua tarpeen mukaan.</p>
<p>Leukosytoosi (tietyn tyyppisten valkosolujen runsaus)</p>	<p>Veren valkosolujen suuri määrä on yleistä syöpäpotilailla tai esimerkiksi tulehdustiloissa ja se voi olla myös stressin tai rannan fyysisen harjoittelun seuraus. Se johtuu myös lenograstiimin vaikutuksesta.</p>	<p>Leukosytoosin mahdollisen kehittymisen vuoksi muutoksia verikokeissa on seurattava.</p> <p>Terveystieteiden ammattilaisille suunnatun tuoteinformaation mukaan lenograstiimin antaminen on lopetettava, jos potilaan leukosyyttien määrä ylittää tietyn tason.</p>
<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymä, eli ohimenevä nesteiden vuotaminen (verisuonista verisuonten solujen välitilaan ja/tai ympäröivään kudokseen) ja verisuonten supistuminen, runsas veren punasolujen määrä sekä normaalia pienempi veren albumiinin (eräs proteiini) pitoisuus</p>	<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymää, jonka oireita ovat ohimenevä nesteiden vuotaminen, verisuonten supistuminen, runsas veren punasolujen määrä sekä tietyn proteiinin (albumiini) normaalia pienempi pitoisuus veressä, on raportoitu melko harvoin lenograstiimin tai muiden samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvien valmisteiden antamisen jälkeen.</p>	<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymän tyypillisiä oireita ovat alhainen verenpaine, alhainen veren proteiinipitoisuus, nesteiden kertymisestä johtuva turvotus esimerkiksi käsissä ja jalkaterissä sekä veren sakeutuminen.</p> <p>Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, lenograstiimin antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös sairaalahoitoa ja/tai tehohoitoa.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Ihon vaskuliitti (ihon pienten tai keskisuurten verisuonien tulehdus)	Ihon pienten tai keskisuurten verisuonien tulehdus ilmaantuu, jos taustalla on lääkeainealtistus, infektio, syöpä tai sidekudossairaus (sidekudosten, eli elimistön soluja yhdistävien rakenteellisten osien sairaus), tai verisuonien seinämien tulehdus. Ihon vaskuliittia on raportoitu hyvin harvoin lenograstiimin tai muiden vastaavien valmisteiden antamisen jälkeen.	Ihon vaskuliittiin liittyy tyypillisesti iho-ongelmia kuten punaisia kohonneita mustelmia jaloissa tai kehon haavaumia, joihin liittyy kuumetta ja nivelkipua. Jos potilaille ilmenee näitä oireita, heidän on kysyttävä neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

### Tärkeät mahdolliset riskit potilaille

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Kromosomipoikkeavuus (ohimenevät kromosomimuutokset), eli yhden tai useamman kromosomin (geneettisen tiedon sisältävät solun osat) puuttuminen, ylimäärä tai poikkeava rakenne	Yhdessä tai useammassa kromosomissa (geneettisen tiedon sisältävät solun osat) on havaittu ohimeneviä muutoksia (esimerkiksi kromosomin puuttuminen, ylimäärä tai poikkeava rakenne) granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi kutsutun proteiinin käytön jälkeen. Tämä proteiini, joka kiihdyttää luuytimen granulosityttien (veren valkosolujen tyyppi) ja kantasolujen tuotantoa, on normaalisti elimistön itsensä valmistama, mutta sitä valmistetaan myös lääkeaineena kuten lenograstiimi. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta.
Leukemia, verisyöpä, johon liittyy valkosolujen esiasteiden liikatuotantoa/ myelodysplastinen oireyhtymä, sairaus johon liittyy tiettyjen verisolujen liian alhainen tai epänormaali tuotanto	Laboratoriotutkimuksissa on todettu, että proteiini, jota kutsutaan granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi, ja joka normaalisti on elimistön itsensä valmistama, mutta jota käytetään myös lääkkeissä kuten lenograstiimi, voi lisätä verisoluja tuottavien solujen (erään valkosolutyypin) kasvua luuytimessä. Vastaavia vaikutuksia voidaan havaita myös tiettyissä luuytimen ulkopuolisissa soluissa. Kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, vaikuttaako lenograstiimi myelodysplastisen oireyhtymän (sairaus, jossa luuydin ei tuota riittävästi tiettyjä verisoluja tai ne ovat poikkeavia) etenemiseen akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (eräs akuutti verisyöpätyyppi, jonka tyypillinen oire on veren valkosolujen esiasteiden liikatuotanto luuytimessä).
Syöpäsolujen kasvun lisääntyminen (solujen lisääntynyt jakaantuminen ja niiden sisältämän DNA:n eli geneettisen tiedon sisältävän solun osan muutokset)	Laboratoriotutkimuksissa on todettu, että proteiini, jota kutsutaan granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi, ja joka normaalisti on elimistön itsensä valmistama, mutta jota käytetään myös lääkkeissä kuten lenograstiimi, voi lisätä verisoluja tuottavien solujen (granulosityttien ja monosityttien eli eräiden valkosolutyypin) kasvua luuytimessä. Vastaavia vaikutuksia voidaan havaita myös tiettyissä luuytimen ulkopuolisissa soluissa. Kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, vaikuttaako lenograstiimi erään sairauden, jossa luuydin ei tuota riittävästi tiettyjä verisoluja tai ne ovat poikkeavia, etenemiseen yhdeksi verisyöpätyypiksi, jonka tyypillinen oire on valkosolujen esiasteiden liikatuotanto luuytimessä.

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
<p>Sekundaarinen syöpä, syöpä joka kehittyy aluksi diagnosoidun syöpätyypin komplikaationa</p>	<p>Laboratoriotutkimuksissa on todettu, että proteiini jota kutsutaan granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi, ja joka normaalisti on elimistön itsensä valmistama, mutta jota käytetään myös lääkkeissä kuten lenograstiimi, voi lisätä verisoluja tuottavien solujen (granulosityttien ja monosityttien eli eräiden valkosolutyypien) kasvua luuytimessä. Vastaavia vaikutuksia voidaan havaita myös tietyissä luuytimen ulkopuolisissa soluissa.</p> <p>Kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, vaikuttaako lenograstiimi erään sairauden, jossa luuydin ei tuota riittävästi tiettyjä verisoluja tai ne ovat poikkeavia, etenemiseen yhdeksi verisyöpätyypiksi. Tälle syöpätyypille on luonteenomaista valkosolujen esiasteiden liikatuotanto luuytimessä.</p> <p>Elimistön itsensä normaalisti tuottavan proteiinin, jota kutsutaan granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi, ja joka normaalisti on elimistön itsensä valmistama, mutta jota käytetään myös lääkkeissä kuten lenograstiimi, käytön jälkeen on akuuttia verisyöpää, jolle on tyypillistä pahanlaatuisten valkosolujen esiasteiden eli lymfoblastien liikatuotanto, sairastavilla lapsilla raportoitu olevan suurentunut riski sairastua toisentyypiseen verisyöpään. Tämä syöpätyyppi ilmenee vertamuodostavan kudoksen poikkeavana kasvuna tai tilana, jossa luuydin ei tuota riittävästi tiettyjä verisoluja tai ne ovat poikkeavia.</p> <p>Vastaava riski todettiin 25 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 12 804 aikuispotilasta, joilla oli kiinteitä kasvaimia tai imusolmukesyöpä. Riskillä ei kuitenkaan ollut negatiivista vaikutusta tutkittujen potilaiden sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä.</p>
<p>Käänteishyljintä-sairaus, komplikaatio kantasolujen siirrossa luovuttajalta potilaalle</p>	<p>Veren kantasolujen siirtoon voi liittyä lisääntynyt riski saada krooninen sairaus, komplikaatio, kun kantasoluja siirretään luovuttajalta potilaalle. Tässä sairaudessa tiettyntyyppiset luovutettujen kantasolujen valkosolut hyökkäävät potilaan oman elimistön soluja vastaan. Luovutetut solut (siirännäiset) tulkitsevat potilaan omat solut (isännät) vieraksi ja hyökkäävät siksi niitä vastaan.</p>
<p>Sytokiinien vapautumisoireyhtymä (infuusion yhteydessä tapahtuva reaktio, joka johtuu sytokiinien eli muiden solujen toimintaan vaikuttavien pienten proteiinien vapautumisesta)</p>	<p>Sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireita ovat muun muassa kuume, pahoinvointi, vilunväristykset, alhainen verenpaine, sydämen tiheälyöntisyys, voimakas väsymys tai uneliaisuus, päänsärky, ihottuma, kurkun karheus sekä hengenahdistus. Useimmilla potilailla oireet jäävät vaikeudeltaan lieviksi tai kohtalaisiksi, ja ne ovat helposti hoidettavissa. Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä sytokiinien runsaasta vapautumisesta aiheutuvia vaikeita reaktioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Toistaiseksi ei ole tiedossa yhtään sytokiinien vapautumisoireyhtymätapausta lenograstiimilla hoidetuilla potilailla. Alan kansainvälisessä kirjallisuudessa ei ole kuvattu yhteyttä granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (kuten lenograstiimin) ja sytokiinien vapautumisoireyhtymän välillä.</p>

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Sirppisolukriisi potilailla joilla on sirppisolutauti (verisuonitukkeumat jotka johtavat voimakkaaseen kipuun sirppisolutautia sairastavilla potilailla)	Sirppisolutaudilla tarkoitetaan perinnöllistä veritautia, joka vaikuttaa veren punasoluihin. Veren punasoluista tulee sirppimäisiä. Sirppiytyneet veren punasolut ovat jäykkiä ja tahmeita eivätkä kulkeudu helposti verisuonissa. Tästä johtuen verisuonet voivat joskus tukkeutua, ja verenvirtaus voi estyä. Tukokset verisuonissa voivat johtaa voimakkaaseen kipuun. Tämä on yleisin sirppisolukriisiksi kutsutun tilan ilmenemismuoto, vaikka tilalla on myös muita muotoja. Sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa olleet kuolemaan johtavia, on raportoitu muiden G-CSF:ää sisältävien valmisteiden antamisen jälkeen potilailla, joilla on sirppisolutauti tai sirppisolupoikkeavuus.
Immunogeenisuus joka on seurausta anti-G-CSF-vasta-aineiden tuotannosta (lenograstiimin aktiivisuuden neutralisoivien tai muita haittavaikutuksia aiheuttavien vasta-aineiden kehittyminen)	Lääkeaineet kuten lenograstiimi, jotka ovat injektiona annettavia ”vieraita” proteiineja, voivat käynnistää elimistön vasta-ainetuotannon (tauteja vastaan taistelevat aineet veressä). Joskus lääkkeitä vastaan tuotetut vasta-aineet voivat johtaa lääkkeeseen heikentyneeseen tehoon tai aiheuttaa muita haittavaikutuksia, kuten vaikeita allergisia reaktioita.  Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vasta-aineiden kehittymistä lenograstiimia vastaan, mutta tämä ei heikentänyt lääkkeeseen tehoa tai aiheuttanut haittavaikutuksia.

### Puuttuvat tiedot potilaille

Riski	Mitä tiedetään
Käytöstä alle 2-vuotiaille lapsille (off-label-käyttö) on vain vähän tietoa.	Tieto lenograstiimin vaikutuksista alle 2-vuotiaille potilaille on riittämätöntä. Siksi lenograstiimia ei ole tarkoitettu käytettäväksi tässä potilasryhmässä.
Käytöstä raskaana oleville ja imettäville naisille on vain vähän tietoa	Tieto lenograstiimin vaikutuksista raskaana oleville tai imettäville naisille sekä imetettävälle lapselle on riittämätöntä. Eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta. Lenograstiimin käyttöä raskauden aikana ei suositella, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Lenograstiimin käyttöä imetyksen aikana ei myöskään suositella, koska ei tiedetä erittykö lääke rintamaitoon.

## Tärkeät tunnistetut riskit luovuttajille

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Trombosytopenia (verihiutaleiden pieni määrä veressä)	Hyvin yleisenä haittavaikutuksena on raportoitu verihiutaleiden määrän vähenemistä lenograstiimin antamisen jälkeen.	Verihiutaleiden määrän laskua voidaan seurata säännöllisillä verikokeilla, joiden perusteella on myös mahdollista säätää lenograstiimin annostelua tarpeen mukaan.  Leukafereesiä (menetelmä, jossa tietyt veren valkosolut eli leukosyytit valikoidusti erotellaan ja kerätään verestä) ei pitäisi tehdä luovuttajille, jotka käyttävät verenhennuslääkkeitä tai joilla tiedetään olevan veren hyytymisongelmia. Jos tarvitaan enemmän kuin yksi leukafereesi, erityistä huomiota tulee kiinnittää luovuttajiin joiden verihiutalearvo on tietyn arvon alapuolella (alle 100 milj. verihiutaletta litrassa verta), ennen kuin veri kerätään luovuttajilta ja erotellaan eri osiin, kuten verihiutaleisiin ja tiettyihin valkosoluihin.  Luovuttajalta ei pitäisi kerätä verta (ja erotella sen osia), jos luovuttajan verihiutalearvo on alle 75 milj. verihiutaletta litrassa verta.
Leukosytoosi (tietyn tyyppisten veren valkosolujen runsaus)	Veren valkosolujen suuri määrä on yleistä syöpäpotilailla tai esimerkiksi tulehdustiloissa, ja se voi olla myös stressin tai rankan fyysisen harjoittelun seuraus. Se johtuu myös lenograstiimin vaikutuksesta.	Leukosytoosin mahdollisen kehittymisen vuoksi muutoksia verikokeiden tuloksissa on seurattava. Lenograstiimin antaminen on lopetettava, jos potilaan leukosyyttien määrä ylittää tietyn tason.
Pernan liikakasvu/repeämä	Yleisenä haittana on raportoitu oireetonta pernan liikakasvua ja hyvin harvinaisena pernan repeämää lenograstiimin tai muiden samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvien valmisteiden antamisen jälkeen.	Pernan kokoa on seurattava tarkasti (esimerkiksi potilaan kliinisen tutkimisen tai ultraäänitutkimusten avulla). Pernan repeämää voidaan epäillä, jos potilaalla on ylävatsakipu ja vasemmalla tai säteilykipua olkapäähän.



Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<p>Anafylaktinen sokki (vaikea ja mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio) mukaan lukien yliherkkyysoireot</p>	<p>Lenograstiimin ensimmäisen ihonalaisen annoksen jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisina allergisia reaktioita kuten anafylaksiaa.</p> <p>Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisessa käytettävän liuotinta (injektionesteisiin käytettävä vesi) sisältävän esitätetyn ruiskun neulansuojuksessa on lateksia, joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksille herkille potilaille.</p>	<p>Lenograstiimia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä lenograstiimille tai jollekin valmisteen apuaineista.</p> <p>Potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä lateksille, on käytettävä muuta ruiskua kuin ruiskua, joka on lääkkeen mukana ennen lääkkeen antoa tapahtuvaan lääkkeen käyttökuntoon saattamista varten.</p>
<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymä, eli ohimenevä nesteen vuotaminen (verisuonista verisuonten solujen välitilaan ja/tai ympäröivään kudokseen) ja verisuonten supistuminen, runsas veren punasolujen määrä sekä normaalia alhaisempi veren albumiinin (eräs proteiini) pitoisuus)</p>	<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymää, jonka oireita ovat ohimenevä nesteen vuotaminen, verisuonten supistuminen, runsas veren punasolujen määrä sekä tietyn proteiinin (albumiini) normaalia pienempi pitoisuus veressä, on raportoitu melko harvoin lenograstiimin tai muiden samaan lääkeaineiden luokkaan kuuluvien valmisteiden antamisen jälkeen.</p>	<p>Kapillaarivuoto-oireyhtymän tyypillisiä oireita ovat alhainen verenpaine, alhainen veren proteiinipitoisuus, nesteen kertymisestä johtuva turvotus esimerkiksi käsissä ja jalkaterissä sekä veren sakeutuminen.</p> <p>Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, lenograstiimin antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös sairaalahoitoa ja/tai tehohoitoa.</p>
<p>Ihon vaskuliitti (ihon pienten tai keskisuurten verisuonien tulehdus)</p>	<p>Ihon pienten tai keskisuurten verisuonien tulehdus ilmaantuu, jos taustalla on lääkeaineallergia, infektio, syöpä tai sidekudossairaus (sidekudosten, eli elimistön soluja yhdistävien rakenteellisten osien sairaus), tai verisuonien seinämien tulehdus. Ihon vaskuliittia on raportoitu hyvin harvoin lenograstiimin tai muiden vastaavien valmisteiden antamisen jälkeen.</p>	<p>Ihon vaskuliittiin liittyy tyypillisesti iho-ongelmia kuten punaisia kohonneita mustelmia jaloissa tai kehon haavaumia joihin liittyy kuumetta ja nivelkipua. Jos potilaille ilmenee näitä oireita, heidän on kysyttävä neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.</p>

## Tärkeät mahdolliset riskit luovuttajille

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
<p>Kromosomipoikkeavuus (ohimenevät kromosomimuutokset) eli yhden tai useamman kromosomin (geneettisen tiedon sisältävät solun osat) puuttuminen, ylimäärä tai poikkeava rakenne</p>	<p>Yhdessä tai useammassa kromosomissa (geneettisen tiedon sisältävät solun osat) on havaittu ohimeneviä muutoksia (esimerkiksi kromosomin puuttuminen, ylimäärä tai poikkeava rakenne) granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi kutsutun proteiinin käytön jälkeen. Tämä proteiini, joka kiihdyttää luuytimen granulosityttien (veren valkosolujen tyyppi) ja kantasolujen tuotantoa, on normaalisti elimistön itsensä valmistama, mutta sitä valmistetaan myös lääkeaineena kuten lenograstiimi. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta.</p>
<p>Syöpäsolujen kasvun lisääntyminen (solujen lisääntynyt jakaantuminen ja niiden sisältämän DNA:n, eli geneettisen tiedon sisältävän solun osan muutokset)</p>	<p>Laboratoriotutkimuksissa on todettu, että proteiini, jota kutsutaan granulosityttiryhmiä stimuloivaksi kasvutekijäksi, ja joka normaalisti on elimistön itsensä valmistama, mutta jota käytetään myös lääkkeissä kuten lenograstiimi, voi lisätä verisoluja tuottavien solujen (granulosityttien ja monosyyttien eli eräiden valkosolutyypin) kasvua luuytimessä. Vastaavia vaikutuksia voidaan havaita myös tietyissä luuytimen ulkopuolisissa soluissa.</p> <p>Luovuttajien terveyden pitkäaikaisseurannat ovat meneillään useissa maissa. Kuitenkaan riskiä pahanlaatuisten luuytimen solumuutosten kehittymisestä luovuttajille lenograstiimihoidon seurauksena ei voida sulkea pois.</p>
<p>Sytokiinien vapautumisoireyhtymä (infuusion yhteydessä tapahtuva reaktio, joka johtuu sytokiinien eli muiden solujen toimintaan vaikuttavien pienten proteiinien vapautumisesta).</p>	<p>Sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireita ovat muun muassa kuume, pahoinvointi, vilunväristykset, alhainen verenpaine, sydämen tiheälyöntisyys, voimakas väsymys tai uneliaisuus, päänsärky, ihottuma, kurkun karheus sekä hengenahdistus. Useimmilla potilailla oireet jäävät vaikeudeltaan lieviksi tai kohtalaisiksi, ja ne ovat helposti hoidettavissa. Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä sytokiinien runsaasta vapautumisesta aiheutuvia vaikeita reaktioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Toistaiseksi ei ole tiedossa yhtään sytokiinien vapautumisoireyhtymätapausta lenograstiimilla hoidetuilla potilailla. Alan kansainvälisessä kirjallisuudessa ei ole kuvattu yhteyttä granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (kuten lenograstiimin) ja sytokiinien vapautumisoireyhtymän välillä.</p>
<p>Multippeliskleroosi, tulehduksellinen sairaus, jossa aivojen ja selkäytimen hermosolujen eristekerros on vaurioitunut</p>	<p>Granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (kuten lenograstiimia) saaneiden luovuttajien terveyttä seurataan pitkään hoidon jälkeen. Tämän seurannan tuloksiin perustuen viranomaiset ovat edellyttäneet tarkkaa seuranta multippeliskleroosin kehittymisen varalta lenograstiimin käytön yhteydessä. Toistaiseksi multippeliskleroosin kehittymisen ja lenograstiimin käytön välillä ei ole todettu olevan yhteyttä.</p>

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Niveltulehdus, nivelsairaus, johon liittyy yhden tai useamman nivelen tulehdus (verisuonien reaktio haitallisille asioille kuten seinämän vaurioille)	Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (kuten lenograstiimia) saaneiden luovuttajien terveyttä seurataan pitkään hoidon jälkeen. Tämän seurannan tuloksiin perustuen viranomaiset ovat edellyttäneet tarkkaa seuranta niveltulehduksen kehittymisen varalta lenograstiimin käytön yhteydessä. Toistaiseksi niveltulehduksen kehittymisen ja lenograstiimin käytön välillä ei ole todettu olevan yhteyttä.
Immunogeenisuus joka on seurausta anti-G-CSF-vasta-aineiden tuotannosta (lenograstiimin aktiivisuuden neutralisoivien tai muita haittavaikutuksia aiheuttavien vasta-aineiden kehittyminen)	Lääkeaineet kuten lenograstiimi, jotka ovat injektiona annettavia "vieraita" proteiineja, voivat käynnistää elimistön vasta-ainetuotannon (tauteja vastaan taistelevat aineet veressä). Joskus lääkkeitä vastaan tuotetut vasta-aineet voivat johtaa lääkeaineen heikentyneeseen tehoon tai aiheuttaa muita haittavaikutuksia, kuten vaikeita allergisia reaktioita. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vasta-aineiden kehittymistä lenograstiimia vastaan, mutta tämä ei heikentänyt lääkeaineen tehoa tai aiheuttanut haittavaikutuksia.

### Puuttuvat tiedot luovuttajille

Ei oleellinen.

#### **VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi**

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia): tiedote terveydenhuollon ammattilaisille (DHPC). Tämän tiedotteen avulla lääkevalmisteen kauppaan tuova yritys tai sen maan/niiden maiden toimivaltainen terveysviranomainen jossa/joissa lääke on kaupan, voi toimittaa suoraan yksittäisille terveydenhuollon ammattilaisille tärkeitä tietoja tietyistä välttämättömistä toimenpiteistä tai kehottaa heitä mukauttamaan käytäntöjään kyseisen lääkevalmisteen osalta potilaitensa terveyden turvaamiseksi.

Näiden lisätoimien toteuttamisesta kussakin maassa sovitaan kuitenkin yhdessä lääkkeen valmistajan ja kansallisen viranomaisen kanssa.

Riskien minimoinnin lisätoimet koskevat seuraavia riskejä:

**Turvallisuusriski ilmaistuna maallikkokielellä:** Tilapäinen nesteen vuotaminen (verisuonista

verisuonten solujen välitilaan ja/tai ympäröivään kudokseen), verisuonten supistuminen, runsas veren punasolujen määrä sekä normaalia alhaisempi veren albumiiniproteiinin pitoisuus.

**Turvallisuusriski ilmaistuna alan ammattikielellä:** kapillaarivuoto-oireyhtymä.

<b>Riskien minimoinnin lisätoimi: tiedote terveydenhuollon ammattilaisille</b>
Tavoite ja perustelu
Lisätiedotteen tarkoituksena on kertoa terveydenhuollon ammattilaisille kapillaarivuoto-oireyhtymän riskistä.
Lisätiedotuksen toteutus: Lenograstiimia määrääville lääkäreille tarkoitettu tiedote, jossa kerrotaan kapillaarivuoto-oireyhtymän riskistä. Tiedotteesta on sovittu kansallisen viranomaisen kanssa ja sitä on jaettu kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa lenograstiimia markkinoidaan. Tiedotteen jakelu alkoi 17.2.2014 Liettuassa ja päättyi kaikissa EU-maissa 23.5.2014. Ison-Britannian kansallisen toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä tiedotetta ei jaettu Isonsa-Britanniassa viestin toiston välttämiseksi, koska Amgen on jo jaellut tiedotetta kapillaarivuoto-oireyhtymästä Isonsa-Britanniassa elokuussa 2013.

#### **VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Meneillään ei ole yhtään lenograstiimin turvallisuusseurantaan tai tehokkuuteen liittyvää myyntiluvan myöntämisen jälkeistä tutkimusta, eikä sellaisia ole suunniteltu.

#### **VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman päivityksistä**

<b>Version numero</b>	<b>Päivämäärä</b>	<b>Turvallisuustiedot</b>	<b>Kommentti</b>
1.0	13.2.2014		Ensimmäinen versio lenograstiimin RMP:stä

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.1	9.10.2014	<p>Leukosytoosi on lisätty tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi potilaille.</p> <p>Ihovaskuliitti on lisätty tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi potilaille ja luovuttajille.</p> <p>Sirppisolautautikriisi on lisätty tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi potilaille.</p> <p>Vakavat keuhkojen haittavaikutukset (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkokuume ja akuutti hengitysvaikeus) on lisätty tärkeiksi tunnistetuksi riskiksi potilaille.</p> <p>Interstitiaalinen keuhkosairaus/akuutti hengitysvaikeus on poistettu tärkeistä tunnistetuista riskeistä potilaille.</p> <p>Pernan liikakasvu/repeämä on lisätty tärkeiksi tunnistetuksi riskeiksi potilaille ja luovuttajille.</p> <p>Pernan repeämä on poistettu tärkeistä tunnistetuista riskeistä potilaille ja luovuttajille.</p> <p>Käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille on lisätty puuttuviin tietoihin potilaille.</p> <p>Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille on lisätty puuttuviin tietoihin potilaille.</p> <p>Kapillarivuoto-oireyhtymä</p>	<p>Edellinen kuvaus ”Interstitiaalinen keuhkosairaus/akuutti hengitysvaikeus” päivitettiin kuvaukseksi ”Vakavat keuhkojen haittavaikutukset (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkokuume ja akuutti hengitysvaikeus)”.</p> <p>Edellinen kuvaus ”pernan repeämä” on päivitetty kuvaukseksi ”Pernan liikakasvu/repeämä”.</p> <p>Kapillaarivuoto-oireyhtymää koskevan DHPC-kirjeen jakelun aloitus- ja lopetuspäivämäärät Euroopan maissa on lisätty.</p>
1.2	27.1.2015	<p>Sirppisolautautikriisi on poistettu tärkeistä tunnetuista riskeistä potilaille.</p> <p>Sirppisolukriisi potilailla, joilla on sirppisolutauti on lisätty tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi potilaille.</p> <p>Immunogeenisuus joka on seurausta anti-G-CSF-vasta-aineiden tuotannosta on lisätty tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi potilaille ja luovuttajille.</p>	<p>Aiemmin käytetty termi ”sirppisolautautikriisi” on päivitetty muotoon ”sirppisolukriisi potilailla, joilla on sirppisolutauti”.</p>

<b>Version numero</b>	<b>Päivämäärä</b>	<b>Turvallisuustiedot</b>	<b>Kommentti</b>
2.0	12.10.2015	Sirppisolukriisi potilailla, joilla on sirppisolutauti	Sisällytetty uuteen hyväksytyyn EU-valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen; erityisesti lenograstiimin käyttämiseen varoen potilaille, joilla on sirppisolutauti tai sirppisolupoikkeavuus (kuten mainitaan sekä valmisteyhteenvedossa että pakkausselosteessa).