

Granocyte Version V2.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Minskning i varaktigheten av ett minskat antal neutrofiler (största delen av de vita blodkropparna) efter en benmärgs- eller stamcellstransplantation. Benmärg är den mjuka vävnaden inne i benen som bildar blodkroppar. Stamceller är celler som kan tas från blodcirkulationen efter behandling med G-CSF.

- En organisation som samlar in information från 45 länder (inklusive 39 europeiska länder) om antalet stamcellstransplantationer av blod som utförs per år fastställde att cirka 21 000 patienter med cancer (som inte involverade eller påverkade benmärgen) genomgick stamcellstransplantation 2010. Före stamcellstransplantationen får dessa patienter först behandling som hämmar tillväxten av benmärgsceller. På grund av behandlingen drabbas dessa patienter av ett minskat antal vita blodkroppar (celler som skyddar kroppen mot infektioner och främmande material). Lenograstim används för att minska varaktigheten av ett minskat antal vita blodkroppar.

Efter cancerbehandlingen, om nivån av vita blodkroppar är för låg (kallad "neutropeni")

- Nästan all kemoterapi som används för cancerbehandling orsakar en minskning av antalet vita blodkroppar (som skyddar kroppen mot infektioner och främmande material), vilket leder till att sannolikheten för att patienterna drabbas av infektioner ökar. Svårighetsgraden kan dock skilja sig beroende på kemoterapitypen. Mest information finns tillgänglig om patienter som behandlas med kemoterapi för bröstcancer och lymfkörtelcancer. Cirka 17–36 procent av dessa patienter drabbas av brist på vita blodkroppar med feber. Hos patienter som behandlas med kemoterapi för cancer i lymfkörtlarna drabbas 25–50 procent av brist på vita blodkroppar med feber. I en studie på patienter med cancer i bröst, lunga eller äggstockar befanns 7 procent av patienterna ha drabbats av en allvarlig minskning av vita blodkroppar med feber.

När antalet stamceller hos patienter behöver ökas eller när människor vill donera sina stamceller

- Vissa stamceller har förmåga att bilda mogna blodkroppar som röda blodkroppar (celler som transporterar syre), blodplättar (blodkroppar som hjälper blodet att koagulera) och vita blodkroppar (skyddar kroppen mot infektioner). Lenograstim kan användas för att stimulera benmärgen att producera extra stamceller som kan tas från patienters eller donatorers blod. Stamcellerna kan lagras och transfunderas tillbaka till patienter i syfte att återställa deras immunförsvar. Friska donatorer kan donera stamceller till en person som behöver dem. År 2010 genomgick cirka 17 000 patienter med cancer, som inte involverade eller påverkade benmärgen, en transfusion av deras egna blodceller och ytterligare 12 000 fick stamceller från donatorer.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

- För Europeiska unionens (EU) indikation "minskning i varaktigheten av låga halter av vita blodkroppar (neutropeni) hos patienter med cancer som inte involverar eller påverkar benmärg och som först behandlas för tillväxthämning av benmärgsceller, följt av benmärgstransplantation", konstaterades gynnsamma effekter av lenograstim på totalantalet neutrofiler (neutrofiler är en typ av vita blodkroppar som skyddar kroppen mot infektioner) i 1 studie för att se om lenograstim är effektivt mot detta tillstånd och 2 studier för att utvärdera och utvidga informationen om säkerheten och användbarheten av lenograstim på cirka 460 patienter.
- För EU:s indikation "minskning av lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) orsakad av kemoterapi", undersöktes gynnsamma effekter av lenograstim i 3 studier för att se om lenograstim är effektivt mot detta tillstånd, 4 studier för att utvärdera och utvidga informationen om säkerheten och användbarheten av lenograstim och 2 studier för att utvärdera effekten, säkerheten och användbarheten. Dessa studier (där behandling med

lenograstim jämfördes med standardbehandling (kontrollbehandling) omfattade cirka 1 700 patienter med bröstcancer, lungcancer, lymfkörtelcancer, cancer i mjukvävnad eller solid cancer och två typer av akut blodcancer. Effekterna av lenograstim utvärderades på totalantalet vita blodkroppar, varaktigheten av låga halter av vita blodkroppar, antalet dokumenterade infektioner, effekten av kemoterapi och tiden till återhämtning till normala nivåer av vita blodkroppar och blodplättar.

- För EU:s indikation "mobilisering av stamceller i blodet till perifert blod", undersöktes gynnsamma effekter av lenograstim i 4 studier för att se om lenograstim är effektivt mot detta tillstånd och 1 studie för att utvärdera och utvidga informationen om säkerheten och användbarheten av lenograstim, omfattande cirka 260 patienter med Hodgkins sjukdom, lymfkörtelcancer eller bröstcancer, kronisk blodcancer som utvecklats på grund av onormal tillväxt av blodbildande vävnad i benmärgen, akut blodcancer och en benmärgssjukdom där benmärgen inte bildar tillräckligt med friska blodkroppar.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Användning av lenograstim rekommenderas inte för barn under 2 år, eftersom lenograstim inte har undersökts i denna åldersgrupp.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker för patienter

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Allvarliga biverkningar i lungorna/ Akut respiratoriskt distressyndrom (ARDS) (biverkningar i lungorna, inklusive ärrbildning i vävnaden och utrymmet runt lungornas lungblåsor (s.k. "interstitiell pneumoni")/ allvarlig andningssjukdom	Sällsynta biverkningar i lungorna, särskilt ärrbildning i vävnaden och utrymmet runt lungornas lungblåsor, har rapporterats efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass. Patienter som nyligen drabbats av vätska i lungorna eller infektion i lungan kan löpa högre risk. Sällsynta fall av akut respiratoriskt distressyndrom, en allvarlig andningssjukdom, har rapporterats med lenograstim.	Patienter med riskfaktorer (som nyligen haft en episod av vätska eller infektion i lungorna) ska övervakas. Behandling med lenograstim ska avslutas hos patienter som utvecklar akuta lungsymtom som hosta, andfåddhet och feber i samband med tecken på vätska i lungorna och nedsatt lungfunktion.

<p>Akut febril neutrofil dermatos, en sjukdom som kännetecknas av feber, höga halter av vita blodkroppar i blodet och ömma, röda hudpapler och plack som innehåller vätska med för mycket vita blodkroppar (kallad "Sweets syndrom")</p>	<p>I mycket sällsynta fall har en sjukdom som karakteriseras av feber, högt antal vita blodkroppar i blodet samt ömma, röda hudpapler och plack som innehåller vätska med för mycket vita blodkroppar (Sweets syndrom) rapporterats efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass.</p> <p>Sweets syndrom har i huvudsak beskrivits hos patienter med blodcancer, men har även observerats hos patienter med lågt antal vita blodkroppar som inte orsakats av cancer.</p>	<p>Det finns inga rekommenderade åtgärder för att förebygga utveckling av Sweets syndrom. Vid utveckling av svårt Sweets syndrom ska administrering av lenograstim avbrytas tills händelsen läkt ut.</p>
<p>Förstorad mjälte/Mjältruftur</p>	<p>Förstoring av mjälten utan symtom är vanligt förekommande. Mjältruftur har rapporterats i mycket sällsynta fall efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass.</p>	<p>Mjältens storlek ska noggrant övervakas (till exempel genom klinisk undersökning eller ultraljud). Mjältruftur kan misstänkas när patienten rapporterar om smärta i övre vänstra delen av buken eller skuldran.</p>
<p>Anafylaktisk chock (en allvarlig, potentiellt livshotande allergisk reaktion) inklusive överkänslighet</p>	<p>Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har i mycket sällsynta fall rapporterats efter en första subkutan administrering av lenograstim.</p> <p>Hylsan i den förfyllda sprutan med vatten för injektion (VFI) som används för utspädning av läkemedlet innehåller latexgummi som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos känsliga patienter.</p>	<p>Lenograstim ska inte administreras till patienter med känd överkänslighet mot lenograstim, eller mot något hjälpämne.</p> <p>Patienter med känd hypersensitivitet mot latex ska använda någon annan spruta än den som tillhandahålls för utspädning av läkemedlet före administreringen.</p>
<p>Trombocytopeni (minskat antal blodplättar)</p>	<p>Ett lågt antal blodplättar är en mycket vanlig observerad biverkning efter administrering av lenograstim.</p>	<p>Rutinblodprover kan hjälpa till att identifiera minskningar i antalet blodplättar och göra det möjligt att anpassa doseringsregimen efter behov.</p>
<p>Leukocytos (ett ökat antal av vissa typer av vita blodkroppar)</p>	<p>Ett högt antal vita blodkroppar är vanligt hos patienter med cancer eller till exempel med tillstånd som infektioner och kan också vara en reaktion mot stress eller intensiv träning. Det är också en effekt av lenograstims aktivitet.</p>	<p>Eftersom leukocytos kan utvecklas, ska förändringar i blodprovresultat övervakas. Produktinformationen för vårdpersonalen konstaterar att behandlingen med lenograstim ska avslutas om patientens leukocythalter överskrider en viss nivå.</p>

<p>Kapillärläckagesyndrom (ett reversibelt läckage av blodplasma (från blodkärl till utrymmet mellan cellerna i blodkärlen och/eller vävnaden runt det) och blodkärlskollaps åtföljt av en ökning av andelen röda blodkroppar i blodet och onormalt låga nivåer av albumin (ett protein) i blodet)</p>	<p>Kapillärläckagesyndrom, ett medicinskt tillstånd som består av ett reversibelt läckage av blodplasma, blodkärlskollaps, ett ökat antal röda blodkroppar och onormalt låga nivåer av ett visst protein (albumin) i blodet har i mindre vanliga fall rapporterats efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass.</p>	<p>Kapillärläckagesyndrom karakteriseras av lågt blodtryck, lågt protein i blodet, svullnad orsakad av vätskeansamling i t.ex. händer eller fötter samt tjockare blod. Lenograstim ska avslutas om patienten utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom och lämplig behandling för symtomen ska ges. Behandlingen kan innefatta behov av sjukhus- och/eller intensivvård.</p>
<p>Kutan vaskulit (inflammation i små eller medelstora blodkärl i huden)</p>	<p>Inflammation i små eller medelstora blodkärl i huden förekommer inom ramen för en bakomliggande process, såsom exponering för läkemedel, infektion, cancer eller bindvävssjukdom (en sjukdom i kroppens bindvävnader, kroppens strukturella delar vars uppgift är att hålla samman cellerna i kroppen), eller som en manifestation av en inflammation i blodkärlsväggarna. Dessa har i mycket sällsynta fall rapporterats efter administrering av lenograstim eller annat jämförbart läkemedel.</p>	<p>Kutan vaskulit karakteriseras av hudproblem som röda, upphöjda utslag på benen eller sår på kroppen med feber och ledsmärta. Om patienterna utvecklar dessa tecken eller symtom, ska de kontakta läkare eller farmaceut för råd.</p>

Viktiga eventuella risker för patienter

Risk	Vad är känt (inklusive skäl till att det anses vara en eventuell risk)
<p>Kromosomavvikelse (övergående kromosomförändringar), dvs. avsaknad av kromosomer, extra kromosomer eller en oregelbunden del av en eller flera kromosomer (delar av celler som innehåller genetisk information)</p>	<p>Övergående förändringar i en eller flera kromosomer (delar av celler som innehåller genetisk information) har observerats (t.ex. avsaknad, extra eller oregelbundna delar) efter användning av ett protein – kallat granulocytkolonistimulerande faktor. Detta protein, som stimulerar benmärgen att producera granulocyter (en typ av vita blodkroppar) och stamceller, bildas vanligen av kroppen, men det kan också produceras i form av läkemedel som lenograstim. Betydelsen av dessa förändringar är okänd.</p>
<p>Leukemi, en cancer i blodet med överproduktion av omogna vita blodkroppar/ Myelodysplastiskt syndrom, ett medicinskt tillstånd med en för låg eller onormal produktion av en viss typ av blodkroppar</p>	<p>Laboratorieprover påvisade att proteinet som kallas granulocytkolonistimulerande faktor som normalt produceras av den egna kroppen, men som också används i läkemedel (som lenograstim) kan gynna tillväxten av blodbildande celler i benmärgen, (typer av vita blodkroppar) och liknande effekter kan ses hos vissa andra celler utanför benmärgen.</p> <p>Klinisk forskning har inte kunnat påvisa om lenograstim påverkar progressen av myelodysplastiskt syndrom (ett visst medicinskt tillstånd där benmärgen inte bildar tillräckligt med friska blodkroppar av en viss typ) till akut myeloisk leukemi (en akut typ av blodcancer som karakteriseras av en överproduktion av omogna vita blodkroppar från benmärgen).</p>
<p>Ökad tillväxt av cancerceller (ökad celledelning hos celler med förändringar i DNA, dvs. delar av celler som innehåller genetisk information)</p>	<p>Laboratorieprover påvisade att proteinet som kallas granulocytkolonistimulerande faktor som normalt produceras av den egna kroppen, men som också kan användas i läkemedel som lenograstim kan gynna tillväxten av blodbildande celler i benmärgen (granulocyter och monocyter, vilka är typer av vita blodkroppar) och liknande effekter kan ses hos vissa celler utanför benmärgen.</p> <p>Klinisk forskning har inte kunnat påvisa om lenograstim påverkar progressen av ett visst medicinskt tillstånd, där benmärgen inte bildar tillräckligt med friska blodkroppar eller bildar en viss typ av onormala blodkroppar till en typ av blodcancer som karakteriseras av en överproduktion av omogna vita blodkroppar i benmärgen.</p>

<p>Sekundär cancer, en annan cancer som utvecklas som en komplikation av den först diagnostiserade cancerformen</p>	<p>Laboratorieprover påvisade att proteinet som kallas granulocytkolonistimulerande faktor som normalt produceras av den egna kroppen, men som också används i läkemedel som lenograstim kan gynna tillväxten av blodbildande celler i benmärgen (granulocyter och monocyter, vilka är typer av vita blodkroppar) och liknande effekter kan ses hos vissa celler utanför benmärgen.</p> <p>Klinisk forskning har inte kunnat påvisa om lenograstim påverkar progressen av ett visst medicinskt tillstånd där benmärgen inte bildar tillräckligt med friska blodkroppar eller bildar en viss typ av onormala blodkroppar till en typ av blodcancer som karakteriseras av en överproduktion av omogna vita blodkroppar i benmärgen.</p> <p>En förhöjd risk för en annan typ av blodcancer, som orsakas av en onormal tillväxt av blodbildande vävnad i benmärgen (och ett visst medicinskt tillstånd där benmärgen inte producerar tillräckligt med friska blodkroppar eller producerar en viss typ av onormala blodkroppar) efter användning av proteinet som normalt produceras av den egna kroppen, kallat granulocytkolonistimulerande faktor men som också används i läkemedel som lenograstim har rapporterats hos barn med en akut typ av blodcancer som karakteriseras av en överproduktion av cancerösa, omogna vita blodkroppar – kända som lymfoblaster.</p> <p>En liknande risk har påvisats i 25 kliniska studier bland totalt 12 804 vuxna patienter med solida tumörer eller lymfkörtelcancer. Men för de vuxna patienterna i dessa studier hade denna risk inte någon negativ inverkan på deras sjukdom på lång sikt.</p>
<p>Transplantat-mot-värdsjukdom, ett medicinskt tillstånd som är en komplikation av stamcellstransplantation från en donator till en patient</p>	<p>Stamcellstransplantation kan ha ett samband med en förhöjd risk för en kronisk medicinsk sjukdom som är en komplikation av en stamcellstransplantation från en donator till en patient. Vid denna sjukdom attackerar särskilda typer av vita blodkroppar i de donerade stamcellerna patientens egna celler i kroppen, eftersom de donerade cellerna (transplantatet) ser cellerna i patientens kropp (värden) som främmande och attackerar dem.</p>
<p>Cytokinfrisättningsyndrom (en infusionsrelaterad reaktion som orsakas av frisättningen av cytokiner (små proteiner som påverkar beteendet hos andra celler))</p>	<p>Vid cytokinfrisättningsyndrom kan symtom som feber, illamående, frossa, lågt blodtryck, snabb puls, extrem trötthet eller sömnlighet, huvudvärk, utslag, heshet och andfåddhet förekomma. Hos de flesta patienter är symtomen lindriga till måttliga i svårighetsgrad och lätta att behandla. Vissa patienter kan dock drabbas av allvarliga, livshotande reaktioner som orsakas av omfattande cytokinfrisättning. Hittills har inga kända fall av cytokinfrisättningsyndrom rapporterats hos patienter som behandlats med lenograstim. I internationell litteratur finns ingen evidens för ett samband mellan granulocytkolonistimulerande faktor (som lenograstim) och cytokinfrisättningsyndrom.</p>

<p>Sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom (proppar i blodkärlen som leder till svår smärta hos patienter med sicklecellsjukdom)</p>	<p>Sicklecellsjukdom är en ärftlig blodsjukdom som påverkar de röda blodkropparna. De röda blodkropparna blir skärformade. De skärformade röda blodkropparna är hårda och klibbiga och har svårt att passera genom blodkärlen. Därför kan blodkärlen ibland bli täppta, vilket förhindrar blodet att flöda genom dem. Ett täppt blodkärl kallas en propp. Proppar i blodkärlen kan leda till svår smärta. Även om denna inte är den enda formen, är denna den vanligaste typen som kallas "sicklecellkris". Sicklecellkris, som i vissa fall är fatal, har rapporterats med användning av andra G-CSF-läkemedel hos patienter som har sicklecellsjukdom eller är bärare av anlaget för sicklecellanemi.</p>
<p>Immunogenicitet som anknyter till förekomsten och de kliniska implikationerna av anti-G-CSF-antikroppar (utveckling av antikroppar som neutraliserar lenograstims aktivitet eller orsakar andra biverkningar)</p>	<p>Läkemedel som lenograstim som är "främmande" proteiner som ges som injektion kan orsaka att kroppen reagerar genom att bilda antikroppar (sjukdomsbekämpande substanser i blodet). Ibland kan antikroppar mot läkemedel orsaka att läkemedlet fungerar mindre effektivt eller orsaka andra biverkningar, såsom svåra allergiska reaktioner.</p> <p>Djurstudier visade utveckling av antikroppar mot lenograstim, men detta verkade inte orsaka minskning av läkemedlets effekt eller biverkningar.</p>

Återstående information för patienter

Risk	Vad är känt
<p>Begränsad information om användning för barn < 2 år (off-label-användning)</p>	<p>Det finns inte tillräcklig information om effekterna av lenograstim på patienter < 2 år. Därför är lenograstim kontraindicerat för användning för dessa patienter.</p>
<p>Begränsad information om användning för gravida och ammande kvinnor</p>	<p>Det finns inte tillräcklig information om effekterna av lenograstim hos gravida eller ammande kvinnor och deras barn. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet. Användning av lenograstim under graviditet rekommenderas endast om det är absolut nödvändigt. Användning av lenograstim under amning rekommenderas inte heller eftersom det är okänt om läkemedlet utsöndras i modersmjölk.</p>

Viktiga kända risker för donatorer

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Trombocytopeni (minskat antal blodplättar)	Ett lågt antal blodplättar är en mycket vanlig observerad biverkning efter administrering av lenograstim.	<p>Rutinblodprover kan hjälpa till att identifiera minskningar i värden och göra det möjligt att anpassa en lämplig dos lenograstim.</p> <p>Leukaferes (en metod som används för att selektivt separera och avlägsna vissa vita blodkroppar (leukocyter) från lämnat blod) ska inte utföras hos donatorer som behandlas med blodförtunnande läkemedel eller med kända defekter i blodets koagulation. Om fler än en leukaferessession krävs ska särskild försiktighet iakttas för donatorer hos vilka antalet blodplättar underskrider ett visst värde (färre än 100 miljoner blodplättar per en liter) blod innan blod tas från donatorn och separeras till olika komponenter som blodplättar och vissa vita blodkroppar. I allmänhet ska blod från en donator (inklusive en specifik komponent som hålls separat) inte tas om donatorn har färre än 75 miljoner blodplättar per en liter blod.</p>
Leukocytos (ett ökat antal av vissa typer av vita blodkroppar)	Ett högt antal vita blodkroppar är en vanlig biverkning hos patienter med cancer eller till exempel med tillstånd som infektioner och kan också vara en reaktion mot stress eller intensiv träning. Denna är också en effekt av lenograstims aktivitet.	Eftersom leukocytos kan utvecklas, ska förändringar i blodprovresultat övervakas. Lenograstim ska avslutas om donatorn utvecklar leukocytantal som överskrider en viss nivå.
Förstorad mjälte/Mjältruftur	Förstoring av mjälten utan symtom är vanligt förekommande. Mjältruftur har i mycket sällsynta fall rapporterats efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass.	Mjältens storlek ska noggrant övervakas (till exempel genom klinisk undersökning eller ultraljud). Mjältruftur kan misstänkas om donatorn rapporterar om smärta i övre vänstra delen av buken eller skuldran.

<p>Anafylaktisk chock (en allvarlig, potentiellt livshotande allergisk reaktion) inklusive överkänslighet</p>	<p>Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har i mycket sällsynta fall rapporterats efter en första subkutan administrering av lenograstim.</p> <p>Hylsan i den förfyllda sprutan med vatten för injektion (VFI) som används för utspädning av läkemedlet innehåller latexgummi som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos känsliga patienter.</p>	<p>Lenograstim ska inte administreras till donatorer med känd överkänslighet mot lenograstim, latexgummi eller mot något hjälpämne. Donatorer med känd överkänslighet mot latex ska använda någon annan spruta än den som tillhandahållits för utspädning av läkemedlet före administreringen.</p>
<p>Kapillärläckagesyndrom (ett reversibelt läckage av blodplasma (från blodkärl till utrymmet mellan cellerna i blodkärlen och/eller vävnaden runt det) och blodkärlskollaps åtföljt av en ökning av andelen röda blodkroppar i blodet och onormalt låga nivåer av albumin (ett protein) i blodet)</p>	<p>Kapillärläckagesyndrom, ett medicinskt tillstånd som består av ett reversibelt läckage av blodplasma, blodkärlskollaps, ett ökat antal röda blodkroppar och onormalt låga nivåer av ett visst protein (albumin) i blodet har i mindre vanliga fall rapporterats efter administrering av lenograstim eller andra läkemedel i samma klass.</p>	<p>Kapillärläckagesyndrom karakteriseras av lågt blodtryck, lågt protein i blodet, svullnad orsakad av vätskeansamling i t.ex. händer eller fötter samt tjockare blod. Lenograstim ska avslutas om patienten utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom och lämplig behandling för symtomen ska ges. Behandlingen kan innefatta behov av sjukhus- och/eller intensivvård.</p>
<p>Kutan vaskulit (inflammation i små eller medelstora blodkärl i huden)</p>	<p>Inflammation i små eller medelstora blodkärl i huden förekommer inom ramen för en bakomliggande process, såsom exponering för läkemedel, infektion, cancer eller bindvävssjukdom (en sjukdom i kroppens bindvävnader, kroppens strukturella delar vars uppgift är att hålla samman cellerna i kroppen), eller som en manifestation av en inflammation i blodkärlsväggarna. Dessa har i mycket sällsynta fall rapporterats efter administrering av lenograstim eller annat jämförbart läkemedel.</p>	<p>Kutan vaskulit karakteriseras av hudproblem som röda, upphöjda utslag på benen eller sår i kroppen med feber och ledsmärta. Om patienterna utvecklar dessa tecken eller symtom, ska de kontakta läkare eller apotekspersonal för råd.</p>

Viktiga eventuella risker för donatorer

Risk	Vad är känt (inklusive skäl till att det anses vara en eventuell risk)
Kromosomavvikelser (övergående kromosomförändringar), dvs. avsaknad av kromosomer, extra kromosomer eller en oregelbunden del av en eller flera kromosomer (delar av celler som innehåller genetisk information)	Övergående förändringar i en eller flera kromosomer (delar av celler som innehåller genetisk information) har observerats (t.ex. avsaknad, extra eller oregelbundna delar) efter användning av ett protein – kallat granulocytolonistimulerande faktor. Detta protein, som stimulerar benmärgen att producera granulocyter (en typ av vita blodkroppar) och stamceller, bildas vanligen av kroppen, men det kan också produceras i form av läkemedel som lenograstim. Betydelsen av dessa förändringar är okänd.
Ökad tillväxt av cancerceller (ökad celledelning hos celler med förändringar i DNA, dvs. delar av celler som innehåller genetisk information)	Laboratorieprover påvisade att proteinet som kallas granulocytolonistimulerande faktor som normalt bildas av den egna kroppen, men som också kan användas i läkemedel som lenograstim kan gynna tillväxten av blodbildande celler i benmärgen (granulocyter och monocyter, vilka är typer av vita blodkroppar) och liknande effekter kan ses hos vissa celler utanför benmärgen. I flera länder övervakas donatorer under en längre period för att övervaka deras hälsotillstånd. Trots detta kan risken för att donatorerna utvecklar cancerösa cellkloner i benmärgen inte uteslutas.
Cytokinfrisättningsyndrom (en infusionsrelaterad reaktion som orsakas av frisättningen av cytokiner (små proteiner som påverkar beteendet hos andra celler).	Vid cytokinfrisättningsyndrom kan symtom som feber, illamående, frossa, lågt blodtryck, snabb puls, extrem trötthet eller sömnlighet, huvudvärk, utslag, heshet och andfåddhet förekomma. Hos de flesta patienter är symtomen lindriga till måttliga i svårighetsgrad och lätta att behandla. Vissa patienter kan dock drabbas av allvarliga, livshotande reaktioner som orsakas av omfattande cytokinfrisättning. Hittills har inga kända fall av cytokinfrisättningsyndrom rapporterats hos patienter som behandlats med lenograstim. I internationell litteratur finns ingen evidens för ett samband mellan granulocytolonistimulerande faktor (som lenograstim) och cytokinfrisättningsyndrom.
Multipel skleros, en inflammatorisk sjukdom där de isolerande skikten av nervcellerna i hjärnan och ryggmärgen blir skadade	Efter behandling med granulocytolonistimulerande faktor (som lenograstim) har donatorers hälsa övervakats för en tid (kallat uppföljning). Baserat på denna uppföljning, uppmanande myndigheterna att donatorerna noggrant ska övervakas för utveckling av multipel skleros. Hittills finns ingen evidens för ett samband mellan utveckling av multipel skleros och användning av lenograstim.
Artrit, en form av ledsjukdom, som inkluderar inflammation (blodkärlens respons på skador till exempel på blodkärlsväggarna) i en eller flera leder	Efter behandling med granulocytolonistimulerande faktor (som lenograstim) har donatorers hälsa övervakats för en tid (kallat uppföljning). Baserat på denna uppföljning, uppmanande myndigheterna att donatorerna noggrant övervakas ska för utveckling av artrit. Hittills finns ingen evidens för ett samband mellan utveckling av artrit och användning av lenograstim.

<p>Immunogenicitet som anknyter till förekomsten och de kliniska implikationerna av anti-G-CSF-antikroppar (utveckling av antikroppar som neutraliserar lenograstims aktivitet och eller orsakar andra biverkningar)</p>	<p>Läkemedel som lenograstim som är "främmande" proteiner som ges som injektion kan orsaka att kroppen reagerar genom att bilda antikroppar (sjukdomsbekämpande substanser i blodet). Ibland kan antikroppar mot läkemedel orsaka att läkemedlet fungerar mindre effektivt eller orsaka andra biverkningar, såsom svåra allergiska reaktioner.</p> <p>Djurstudier visade utveckling av antikroppar mot lenograstim, men detta verkade inte orsaka minskning av läkemedlets effekt eller biverkningar.</p>
--	---

Återstående information för donatorer

Ej relevant.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det ett dokument, kallat produktresumé, som ger läkare, apotekspersonal och övrig vårdpersonal information om hur läkemedlet ska användas, risker och rekommendationer för att minimera dessa. En allmänspråklig kortversion av denna finns i form av en bipacksedel, avsedd för patienter. Informationen om den korrekta användningen av läkemedlet, inklusive eventuella varningar för patienter med vissa sjukdomar samt eventuella eller kända biverkningar av läkemedlet i dessa dokument är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

För detta läkemedel använder företaget ytterligare verktyg förutom produktresumén och bipacksedeln för att främja och säkerställa säker och effektiv användning av lenograstim (ytterligare riskminimeringsåtgärder), dvs. ytterligare kommunikation i form av ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC). Detta är ett brev varigenom viktig information meddelas direkt till enskild vårdpersonal från företaget som tar läkemedlet till marknaden eller en ansvarig hälsomyndighet från det land/de länder där läkemedlet ska säljas, för att informera dem om behovet av att vidta vissa åtgärder eller att anpassa sina rutiner gällande ett läkemedel för att skydda patienternas hälsa.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller för följande risker:

Allmänspråklig säkerhetsfråga: Reversibelt läckage av blodplasma (från blodkärl till utrymmet mellan cellerna i blodkärlen och/eller vävnaden runt det) och blodkärlskollaps åtföljt av en ökning av andelen röda blodkroppar i blodet och onormalt låga nivåer av albumin (ett protein) i blodet.

Säkerhetsfråga i medicinska termer: Kapillärläckagesyndrom

Riskminimeringsåtgärd(er) Direkt kommunikation till vårdpersonalen
Mål och motivering
Ytterligare kommunikation till vårdpersonal behövs för att informera vårdpersonalen om risken för kapillärläckagesyndrom.
<p>Ytterligare kommunikation kommer att innefatta:</p> <p>Kommunikation till förskrivare av lenograstim för att informera dem om risken för kapillärläckagesyndrom genom ett brev. Detta brev skickades ut i samtliga medlemsländer inom EU där lenograstim marknadsförs och i enighet med nationella behöriga myndigheter. Distributionen av brevet började den 17 februari 2014 i Litauen och slutfördes i alla EU-länder den 23 maj 2014. På begäran av den nationella behöriga myndigheten i Storbritannien distribuerades brevet inte i Storbritannien för att undvika upprepade meddelanden, eftersom ett brev om kapillärläckagesyndrom redan distribuerades av Amgen i Storbritannien i augusti 2013.</p>

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Det finns inga planerade eller pågående studier avseende säkerhet efter godkännande för försäljning för lenograstim och inga pågående eller föreslagna studier avseende effekt efter godkännande för försäljning för lenograstim.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Sammanfattningen av uppdateringar i riskhanteringsplan finns i tabellen nedan.

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	13.2.2014		Den första versionen av riskhanteringsplanen för lenograstim
1.1	9.10.2014	<p>Leukocytos tillagd som en viktig känd risk för patienter</p> <p>Kutan vaskulit tillagd som en viktig känd risk för patienter och donatorer</p> <p>Sicklecellsjukdomskris (sickle cell disease crisis) tillagd som en viktig eventuell risk för patienter</p> <p>Allvarlig biverkning i lungorna (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS) tillagd som en viktig känd risk för patienter</p> <p>Interstitiell lungsjukdom/akut respiratorisk distressyndrom avlägsnades som en viktig känd risk för patienter</p> <p>Allvarlig splenomegali/mjältruftur tillagd som en viktig känd risk för patienter och donatorer</p> <p>Mjältruftur avlägsnades som en viktig känd risk för patienter och donatorer</p> <p>Användning för gravida och ammande kvinnor tillagd som återstående information för patienter</p>	<p>Den föregående termen interstitiell lungsjukdom/akut respiratorisk distressyndrom för patienter uppdaterades till allvarlig biverkning i lungorna (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS) för patienter</p> <p>Den föregående termen mjältruftur uppdaterades till allvarlig splenomegali/mjältruftur för patienter och donatorer</p>

		<p>Användning för barn < 2 år (off-label-användning) tillagd som återstående information för patienter</p> <p>Kapillärläckagesyndrom (CLS)</p>	<p>Starten och slutet av distributionen av DHPC-brevet om CLS i de europeiska länderna inkluderades.</p>
1.2	27.1.2015	<p>Sicklecellsjukdomskris (sickle cell disease crisis) avlägsnats som en viktig eventuell risk för patienter.</p> <p>Sicklecellkris hos patienter med SCD tillagd som en viktig eventuell risk för patienter</p> <p>Immunogenecitet som anknyter till förekomsten och de kliniska implikationerna av anti-G-CSF-antikropparna tillagd som en eventuell risk för patienter och donatorer.</p>	<p>Den tidigare termen sicklecellsjukdomskris (sickle cell disease crisis) uppdaterades till sicklecellkris (sickle cell crisis) hos patienter med SCD.</p>
2.0	12.10.2015	<p>Sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom</p>	<p>Inkluderat i den nya godkända EU-produktresumén och bipacksedeln; speciellt för användning av lenograstim försiktigt hos patienter som har sicklecellsjukdom eller är bärare av anlaget för sicklecellanemi (som anges både i produktresumén och bipacksedeln).</p>