

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neulasta 6 mg, injektioneste, liuos.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 mg pegfilgrastiimia\* 0,6 ml:ssa injektionestettä. 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 voimakkuutta ei pidä verrata minkään muun samaan lääkeaineryhmään kuuluvan pegyloidun tai pegyloimattoman proteiinin voimakkuuteen. Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

Apuaineet:

Apuaineet, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus: sorbitoli E420, natriumasetaatti (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 esiintymistiheyden vähentäminen potilailla, jotka saavat solunsalpaajia syövän hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelaa, että Neulasta-hoidon aloittavat onkologiaan ja/tai hematologiaan perehtyneet lääkärit ja hoito toteutetaan heidän valvonnassaan.

Neulasta-valmisteen suositeltu annostus on 6 mg (yksi esitäytetty ruisku) kutakin solunsalpaajasykliä kohti ihonalaisena injektiona noin 24 tuntia solunsalpaajälääkityksen jälkeen.

#### Lapsipotilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

## Munuaisten vajaatoiminta

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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). Neulasta-valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia ei kuitenkaan ole osoitettu akuutin myelooisen leukemian hoidossa, joten sen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

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

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

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

Neulasta-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu suuriannoksista solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla. Neulasta-hoitoa ei saa käyttää solunsalpaajien vakiintuneiden annostussuosituksen ylittämiseen.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista pneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuume (ks. kohta 4.8).

Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen samanaikaisesti radiologisten infiltraattien kanssa sekä keuhkofunktioiden heikkeneminen neutrofiilien määrän samalla lisääntyessä saattavat olla aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) esioireita. Tällaisessa tilanteessa Neulasta-lääkitys tulisi keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan ja antaa asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.8).

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

Pegfilgrastiimin antamisen jälkeen on esiintynyt melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) pernan repeämiä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Pernal kokoa on sen vuoksi seurattava tarkoin (esim. tunnustelu, ultraäänitutkimus). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttajalla ja/tai potilaalla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä.

Neulasta-hoito yksinään ei estä trombosytopeniaa ja anemiaa, koska luuydintä lamaavaa solunsalpaajahoidoa jatketaan täysin annoksin hoito-ohjelman mukaisin välein. Trombosyytti- ja hematokriittiarvoja on seurattava säännöllisin välein. Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä yksittäisiä solunsalpaajia tai solunsalpaajien yhdistelmiä, joiden tiedetään aiheuttavan vaikeaa trombosytopeniaa.

Sirppisolutautia sairastavilla potilailla on esiintynyt sirppisolukriisejä pegfilgrastiimin käytön aikana (ks. kohta 4.8). Neulasta-valmisteen käytössä on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta sirppisoluanemiapotilaita hoidettaessa, ja asianmukaisia kliinisiä parametrejä ja laboratorioarvoja on seurattava tarkoin ja tarkkailtava erityisesti Neulasta-hoidon mahdollista yhteyttä pernan suurentumiseen ja vaso-okklusiiviseen kriisiin.

Alle 1 %:lla Neulasta-hoitoa saaneista potilaista on havaittu valkosoluarvoja, jotka ovat  $100 \times 10^9/l$  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 Neulasta-valmisteen farmakodynaamisten vaikutusten mukainen. Neulastan kliinisten vaikutusten ja mahdollisen leukosytoosin vuoksi valkosoluarvoa on seurattava säännöllisin välein hoidon aikana. Jos valkosoluarvo ylittää tason  $50 \times 10^9/l$  sen jälkeen, kun odotettu pohjalukema on saavutettu, Neulasta-hoito on lopetettava heti.

Mahdolliset vakavat allergiset reaktiot on hoidettava asianmukaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin useiden vuorokausien ajan. Neulasta-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen reaktio (ks. kohta 4.8).

Neulasta-hoidon tehoa ja turvallisuutta veren kantasolujen mobilisaatiossa ei ole tutkittu riittävästi potilailla eikä terveillä luovuttajilla.

Esitötetyt ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

Neulasta sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Neulasta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 6 mg:n annosta kohti eli käytännössä se ei sisällä natriumia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska nopeasti jakautuvat myeloidiset solut saattavat olla herkkiä solunsalpaajille, Neulasta tulisi antaa noin 24 tuntia solunsalpaajien jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa Neulasta-valmistetta on annettu turvallisesti 14 päivää ennen solunsalpaajalääkitystä. Neulasta-valmisteen samanaikaista käyttöä minkään solunsalpaajan kanssa ei ole tutkittu potilaiden hoidossa. Eläinkoemalleissa Neulasta-valmisteen ja 5-fluorourasiilin (5-FU) tai muiden antimetaboliittien samanaikaisen käytön on todettu voimistavan luuydinlamaa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu erityisesti mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa.

Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta litiumin kanssa, joka myös edistää neutrofiilien vapautumista, ei ole erityisesti tutkittu. Viitteitä tällaisen yhteisvaikutuksen haitallisuudesta ei ole saatu.

Neulasta-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat nitrosoureoita tai muita viivästyntä luuydinlamaa aiheuttavia solunsalpaajia.

Erityisiä interaktio- tai metaboliatutkimuksia ei ole tehty, mutta kliinisissä tutkimuksissa Neulasta-valmisteella ei ole havaittu yhteisvaikutuksia minkään muun lääkevalmisteen kanssa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja pegfilgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Neulasta-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Neulasta-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole kliinisiä kokemuksia, joten sitä ei pidä antaa imettäville naisille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### **a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista**

Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat luukipu (hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ) ja lihas- ja luustokipu (hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ). Luukipu oli yleensä lievää tai kohtalaista ja ohimenevää, ja se saatiin useimmiten hallintaan tavallisilla kipulääkkeillä.

Yliherkkyyksireaktion tyyppejä oireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta, ihon punoitusta, kasvojen ja kaulan punoitusta ja hypotensiota, on esiintynyt ensimmäisellä tai myöhemmillä hoitokerroilla Neulastan yhteydessä (melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Neulasta-hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä vakavia allergisia reaktioita, myös anafylaksiaa (melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) (ks. kohta 4.4).

Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden antamisen jälkeen harvoin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, ks. kohta 4.4 ja kohdan 4.8 alakohta C.

Splenomegaliaa, joka on yleensä oireetonta, esiintyy melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) (ks. kohta 4.4).

Pegfilgrastiimin antamisen jälkeen on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Nämä ovat johtaneet melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Yksittäisiä sirppisolukriisejä on raportoitu sirppisolutautia sairastavilla potilailla (melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) sirppisolutautipotilailla) (ks. kohta 4.4).

##### **b. Haittavaikutusten yhteenveto**

Alla olevan taulukon tiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituuihin 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 (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
<b>Veri ja imukudos</b>		Trombosytopenia <sup>1</sup>	Sirppisolukriisi <sup>2</sup> Leukosytoosi <sup>1</sup>		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyysoireyhtymät Anafylaksia		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Virtsahappoarvon kohoaminen		
<b>Hermosto</b>	Päänsärky <sup>1</sup>				
<b>Verisuonisto</b>				Kapillaarivuoto- oireyhtymä <sup>1</sup>	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Aikuisen hengitysvaikeus- oireyhtymä <sup>2</sup> Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset (interstitiaalinen pneumonia, keuhkoedeema, keuhkoinfiltraatit ja keuhkofibroosi)		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi <sup>1</sup>		Splenomegalia <sup>2</sup> Pernan repeämä <sup>2</sup>		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi) <sup>1,2</sup> Ihon vaskuliitti <sup>1,2</sup>		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Luukipu Lihaskipu ja luustokipu (lihaskipu, nivelkipu, raajakipu, selkäkipu, lihas- ja luustokipu, niskakipu)				
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Injektiokohdan reaktio (myös injeksiokohdan kipu) <sup>1</sup>	Muu kuin sydänperäinen rintakipu		
<b>Tutkimukset</b>			Laktaatti- dehydrogenaasiarvon ja alkalisien fosfataasiarvon kohoaminen <sup>1</sup> ALAT- tai ASAT- arvon ohimenevä kohoaminen maksan toimintakokeissa <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Ks. kohta C.

<sup>2</sup> Tämä haittavaikutus todettiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei havaittu myyntilupahakemuksen tueksi esitetyissä aikuispotilaiden satunnaistetuissa kliinisissä

vertailututkimuksissa. Yleisyysluokitus perustui tilastolliseen laskelmaan, jossa olivat mukana seitsemässä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa Neulastaa saaneiden 932 potilaan tiedot.

#### c. Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Sweetin oireyhtymää on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ja joissakin tapauksissa taustalla olevat pahanlaatuiset verisairaudet ovat voineet vaikuttaa sen kehittymiseen.

Neulasta-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ihon vaskuliittia. Vaskuliitin syntymekanismia näillä potilailla ei tunneta.

Injektiokohdan reaktioita, kuten injektiokohdan kipua ja punoitusta, on esiintynyt yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ensimmäisen tai myöhempien Neulasta-hoitokertojen yhteydessä.

Leukosytoosia (valkosoluarvo  $> 100 \times 10^9/l$ ) on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) (ks. kohta 4.4).

Korjautuvaa lievää tai kohtalaista virtsahappoarvon ja alkalisen fosfataasiarvon nousua esiintyi melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ja korjautuvaa lievää tai kohtalaista laktaattidehydrogenaasiarvon nousua melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), kun Neulasta-hoitoa annettiin solunsalpaajalääkityksen jälkeen. Arvojen kohoamiseen ei liittynyt kliinisiä oireita.

Pahoinvointia ja päänsärkyä esiintyi hyvin yleisesti solunsalpaajahoidon saaneilla potilailla.

Maksan toimintakokeissa on todettu melko harvoin ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) kohonneita ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) tai ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvoja, kun potilaat ovat saaneet pegfilgrastiimia solunsalpaajahoidon jälkeen. Nämä ovat ohimeneviä muutoksia, ja arvot palautuvat lähtötasolle.

Trombosytopeniaa on raportoitu yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

#### d. Pediatriset potilaat

Lääkkeen käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on vain vähän kokemuksia. Vakavia haittatapahtumia on todettu useammin 0–5-vuotiailla nuoremmilla 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).

### **4.9 Yliannostus**

Neulasta-valmisteen yliannostuksesta ihmisille ei ole kokemuksia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytokiinit, ATC-koodi: L03AA13

Ihmisen granulosityttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee neutrofiilien muodostumista ja vapautumista luuytimestä. Pegfilgrastiimissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu 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 todettu olevan samanlainen vaikutusmekanismi, joka suurentaa huomattavasti perifeerisen veren neutrofiilien määrää 24 tunnin kuluessa ja vain vähän 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. G-CSF:llä, kuten muillakin hematopoeettisilla kasvutekijöillä, on todettu olevan 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 keskeisessä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa suuren riskin II–IV asteen rintasyöpää sairastavat potilaat saivat doksorubisiinia ja doketakselia sisältävää luuydintä lamaavaa solunsalpaajahoitoa, yksi pegfilgrastiimiannos solunsalpaajasykliä kohti lyhensi neutropenian kestoja 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 päivää 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 mikrogrammaa/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 kokonaiseesiintyvyys 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<sup>2</sup> 3 viikon välein 4 syklin ajan). Potilaita oli yhteensä 928, ja he saivat satunnaistetusti joko pegfilgrastiimia tai lumevalmistetta kerta-annoksena noin 24 tunnin kuluttua solunsalpaaja-annoksesta (2. päivänä) 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 mikrobilääkityksen tarve oli pegfilgrastiimiryhmässä vähäisempi kuin lumeryhmässä (1 % ja 14 %, p < 0,001; ja 2 % ja 10 %, p < 0,001).

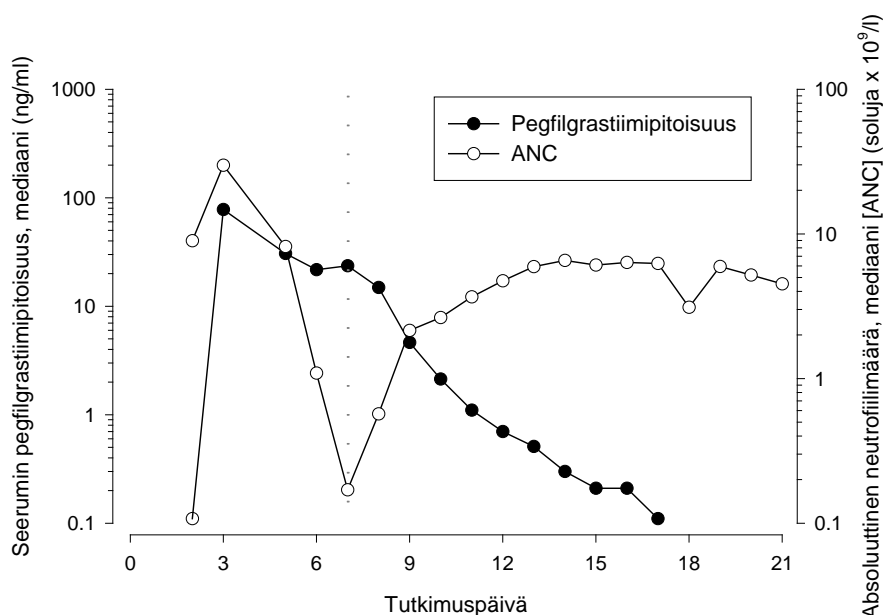
Suppeassa (n = 83) 2. vaiheen satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa potilaat saivat solunsalpaajahoitoa *de novo* akuuttiin myelooiseen leukemiaan, pegfilgrastiimia (6 mg kerta-annoksena) verrattiin filgrastiimiin annosteltuna induktiohoidon aikana. Toipumisajan vakavasta neutropeniasta arvioitiin 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 x 10<sup>9</sup>) 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 0–5-vuotiailla nuoremmilla 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, ja tämä mekanismi saturoituu suurempia annoksia käytettäessä. Itsensäätelevän puhdistumamekanismin mukaisesti pegfilgrastiimin pitoisuus seerumissa pienenee nopeasti neutrofiilimäärän alkaessa suurentua (ks. kuva 1).

**Kuva 1. Seerumin pegfilgrastiimipitoisuuden ja absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) mediaaniarvojen profiili 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).

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

### Lapsipotilaat

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-/doksetselihoidon 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-/sikiötöksisuutta (alkionmenetyksiä) pieninä ihonalaisina annoksina. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että pegfilgrastiimi voi läpäistä istukan. 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).

Neulasta voidaan ottaa huoneenlämpöön (ei yli 30°C) yhden kerran enintään 72 tunnin ajaksi. Neulasta on hävitettävä, jos se on ollut huoneenlämmössä kauemmin kuin 72 tuntia.

Ei saa jäätyä. Alle 24 tuntia kestänyt jäätyminen (yhden kerran) ei vaikuta haitallisesti Neulasta-valmisteen säilyvyyteen.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,6 ml injektioestettä esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa, sekä ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Pakkauksessa 1 ruisku, muovikotelossa tai ilman muovikoteloa. Ruiskut, joissa on automaattinen turvamekanismi, ovat muovikotelossa. Vain kertakäyttöön.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen) (ks. kohta 4.4).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

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

Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen injektion antamista.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/227/001 1 ruisku muovikotelossa  
EU/1/02/227/002 1 ruisku, ei muovikotelossa  
EU/1/02/227/004 1 ruisku, jossa turvamekanismi, muovikotelossa

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. elokuuta 2002  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 16. heinäkuuta 2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25. heinäkuuta 2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.