

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grasustek 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим (pegfilgrastim)\* в 0,6 ml инжекционен разтвор. Концентрацията е 10 mg/ml на базата само на протеин\*\*.

\*Произведен от клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология, последвано от конюгация с полиетиленгликол (ПЕГ).

\*\*Концентрацията е 20 mg/ml, ако е включена частта от молекулата на ПЕГ.

Активността на този продукт не трябва да се сравнява с активността на други пегилирани или непегилирани протеини от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4). За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен инжекционен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Намаляване на продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при възрастни пациенти, лекувани с цитотоксична химиотерапия за злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с пегфилграстим трябва да бъде започнато и да се наблюдава от лекар с опит в онкологията и/или хематологията.

#### Дозировка

За всеки химиотерапевтичен цикъл се препоръчва една доза 6 mg (една предварително напълнена спринцовка) пегфилграстим, приложена най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия.

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефективността на пегфилграстим при деца все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и при тези с терминална бъбречна недостатъчност.

#### Начин на приложение

Grasustek се инжектира подкожно. Инжекциите трябва да се правят в бедрото, корема или горната част на ръката.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записани.

Ограничените клинични данни предполагат сравним ефект относно времето за възстановяване от тежка неутропения за пегфилграстим, отнесен към филграстим при пациенти с *de novo* остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (вж. точка 5.1). Дългосрочните ефекти на пегфилграстим обаче не са установени при ОМЛ, затова трябва да се използва с внимание при тази популация пациенти.

Гранулоцит-колония стимулиращ фактор (G-CSF) може да спомогне за растежа на миелоидни клетки *in vitro* и при някои немиелоидни клетки *in vitro* може да се наблюдава сходен ефект.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са проучени при пациенти с миелодиспластичен синдром, хронична миелоидна левкемия и при пациенти с вторична ОМЛ; поради това не трябва да се използва при такива пациенти. Особено внимание трябва да се обърне на разграничаването на диагнозата бластна трансформация при хронична миелоидна левкемия от ОМЛ.

Безопасността и ефикасността на приложението на пегфилграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ на възраст < 55 години с цитогенетика t(15;17) не са установени.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са проучени при пациенти, получаващи високи дози химиотерапия. Този лекарствен продукт не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените схеми на прилагане.

#### Белодробни нежелани реакции

След прилагане на G-CSF се съобщава за белодробни нежелани реакции, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с настояща анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония може да са изложени на по-висок риск (вж. точка 4.8).

Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушаване на белодробната функция, заедно с увеличен брой неутрофили, могат да бъдат първите белези на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). При такива обстоятелства пегфилграстим трябва да се прекрати по преценка на лекаря и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

#### Гломерулонефрит

При пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим, има съобщения за гломерулонефрит. Обикновено събитията на гломерулонефрит преминават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се мониторинг на урината.

#### Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост след прилагане на G-CSF и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

#### Спленомегалия и руптура на далака

След прилагане на пегфилграстим се съобщава за случаи на спленомегалия, които обикновено са безсимптомни, и случаи на руптура на далака, включително някои с летален изход (вж. точка 4.8). Затова размерът на далака трябва да бъде внимателно проследяван (например клиничен преглед, ултразвук). Трябва да се има предвид диагноза за руптура на далака при пациенти, които съобщават за болка в горната част на корема или болка в областта на рамото.

#### Тромбоцитопения и анемия

Самостоятелното лечение с пегфилграстим не изключва тромбоцитопения и анемия, защото пълната доза миелосупресивна химиотерапия се поддържа по назначената схема. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е специално внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация с химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

#### Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб

В условията на постмаркетингово обсервационно проучване пегфилграстим в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия се свързва с развитието на миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.8). Да се наблюдават пациентите, с карцином на млечната жлеза и белия дроб за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

#### Сърповидно-клетъчна анемия

Сърповидно-клетъчни кризи са свързани с употребата на пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.8). Затова лекарите трябва да бъдат внимателни, когато предписват пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест, да следят подходящите клинични параметри и лабораторния статус и да бъдат внимателни за възможна връзка на този лекарствен продукт с увеличаване на далака и вазо-оклузивни кризи.

#### Левкоцитоза

При по-малко от 1% от пациентите, получаващи пегфилграстим, се наблюдава брой на белите кръвни клетки (WBC) от  $100 \times 10^9/l$  или повече. Не са съобщавани нежелани реакции, които директно могат да се обяснят с тази степен на левкоцитоза. Такова увеличение на белите кръвни клетки е преходно, типично се наблюдава 24-48 часа след приложението и е в съответствие с фармакодинамичните ефекти на този лекарствен продукт. В съответствие с клиничните ефекти и вероятността от левкоцитоза, броят на WBC трябва да се проследява на редовни интервали по време на лечението. Ако броят на левкоцитите надхвърли  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, този лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно.

### Свръхчувствителност

Има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при начално или последващо лечение при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Приемът на пегфилграстим трябва да се спре окончателно при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Пегфилграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пегфилграстим или филграстим. Ако се появи сериозна алергична реакция, трябва да се приложи подходящо лечение с внимателно проследяване на пациента в продължение на няколко дни.

### Синдром на Stevens-Johnson

Синдром на Stevens-Johnson, който може да е животозастрашаващ или с летален изход, се съобщава рядко във връзка с лечението с пегфилграстим. Ако пациентът развие синдром на Stevens-Johnson при употребата на пегфилграстим, лечението с пегфилграстим никога не трябва да се започва отново при този пациент.

### Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо пегфилграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче те не са свързани с неутрализираща активност.

### Аортит

Съобщава се за аортит след прилагане на G-CSF при здрави лица и пациенти с рак. Симптомите включват повишена температура, болка в корема, неразположение, болки в гърба и увеличени маркери за възпаление (например С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът е диагностициран чрез КТ и обикновено е отзвучал след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

### Други предупреждения

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим за мобилизиране на кръвни прогениторни клетки при пациенти или здрави донори не са адекватно оценявани.

Повишената хемопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни образни находки в костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

### Помощни вещества

#### Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в доза от 6 mg, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради потенциалната чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към цитотоксичната химиотерапия, пегфилграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след прилагането на цитотоксична химиотерапия. В клинични проучвания пегфилграстим е

прилаган безопасно 14 дни преди химиотерапията. Едновременното приложение на пегфилграстим с друг химиотерапевтичен лекарствен продукт не е оценено при пациентите. При модели с животни едновременното приложение на пегфилграстим и 5-флуороурацил (5-FU) или други антиметаболити показва потенциране на миелосупресията.

Възможните взаимодействия с други хемопоестични растежни фактори и цитокини не са конкретно изследвани в клинични проучвания.

Потенциалът за взаимодействие с литий, който също спомага за освобождаването на неутрофили, не е конкретно изследван. Липсват данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

Безопасността и ефикасността на Grasustek не са оценявани при пациенти, получаващи химиотерапия, свързана със забавена миелосупресия, напр. нитрозурей.

Не са провеждани метаболитни проучвания или такива за специфични взаимодействия. Клиничните проучвания обаче не показват взаимодействие на пегфилграстим с други лекарствени продукти.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Бременност**

Липсват или има ограничени данни за употребата на пегфилграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Grasustek не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептиви.

### **Кърмене**

Има недостатъчна информация за екскрецията на пегфилграстим/метаболитите в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Grasustek, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### **Фертилитет**

Пегфилграстим не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при мъжки или женски плъхове в кумулативни седмични дози, приблизително 6 до 9 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора (въз основа на телесната повърхност) (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пегфилграстим не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### **Обобщение на профила на безопасност**

Най-често съобщаваните нежелани реакции са костна болка (много чести  $\geq 1/10$ ) и мускулно-скелетна болка (чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ). В повечето случаи костната болка е с лека до умерена тежест, преходна и може да се контролира при повечето пациенти със стандартни аналгетици.

Реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея, еритем, зачервяване на лицето и хипотония, са настъпвали при начално или последващо лечение с пегфилграс тим (нечести  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, могат да се появят при пациенти, получаващи пегфилграс тим (нечести) (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава нечесто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) при пациенти с онкологично заболяване, подложени на химиотерапия след приложение на G-CSF; вижте точка 4.4 и точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Спленомегалията, в повечето случаи безсимптомна, е нечеста.

Руптура на далака, включително някои случаи с летален изход, се съобщава нечесто след приложение на пегфилграс тим (вж. точка 4.4).

Съобщавани са нечести белодробни нежелани реакции, включително интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза. Нечесто някои случаи са довели до дихателна недостатъчност или ОРДС, който може да бъде с летален изход (вж. точка 4.4).

Съобщавани са отделни случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (нечести при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия) (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, съобщавани от клинични проучвания и спонтанно съобщаване. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органен клас по MedDRA                                                  | Нежелани реакции            |                                                            |                                                                                                                   |                                          |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                 | Много чести ( $\geq 1/10$ ) | Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                         | Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )                                                                            | Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$ ) | Много редки ( $< 1/10\,000$ ) |
| Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) |                             |                                                            | Миелодиспластичен синдром <sup>1</sup><br>Остра миелоидна левкемия <sup>1</sup>                                   |                                          |                               |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                                          |                             | Тромбоцитопения <sup>1</sup> ;<br>Левкоцитоза <sup>1</sup> | Сърповидно-клетъчна анемия с криза <sup>2</sup><br>Спленомегалия <sup>2</sup><br>Руптура на слезката <sup>2</sup> |                                          |                               |
| Нарушения на имунната система                                                   |                             |                                                            | Реакции на свръхчувствителност;<br>Анафилаксия                                                                    |                                          |                               |
| Нарушения на метаболизма и храненето                                            |                             |                                                            | Повишаване на пикочната киселина                                                                                  |                                          |                               |
| Нарушения на нервната система                                                   | Главоболне <sup>1</sup>     |                                                            |                                                                                                                   |                                          |                               |
| Съдови                                                                          |                             |                                                            | Синдром на                                                                                                        | Аортит                                   |                               |

|                                                                 |                     |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                 |                            |  |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|
| нарушения                                                       |                     |                                                                                                                           | нарушена капилярна пропускливост <sup>1</sup>                                                                                                                                   |                            |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  |                     |                                                                                                                           | Остър респираторен дистрес синдром <sup>2</sup> ; Белодробни нежелани реакции (интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза) Хемоптиза | Белодробен кръвоизлив      |  |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Гадене <sup>1</sup> |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                 |                            |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |                     |                                                                                                                           | Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) <sup>1,2</sup> ; Кожен васкулит <sup>1,2</sup>                                                                          | Синдром на Stevens-Johnson |  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Болка в костите     | Мускулно-скелетна болка (миалгия, артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка, болка във врата) |                                                                                                                                                                                 |                            |  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |                     |                                                                                                                           | Гломерулонефрит <sup>2</sup>                                                                                                                                                    |                            |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                |                     | Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup><br>Болка в гърдите от несърдечен произход                                    | Реакции на мястото на инжектиране <sup>2</sup>                                                                                                                                  |                            |  |
| Изследвания                                                     |                     |                                                                                                                           | Повишаване на лактатдехидрогеназа та и алкалната фосфатаза <sup>1</sup> ; Преходно повишаване на LFT за ALT или AST <sup>1</sup>                                                |                            |  |

<sup>1</sup> Вижте по-долу точка „Описание на избрани нежелани реакции“.

<sup>2</sup> Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово проследяване на пегфилграстим, но не е наблюдавана при рандомизирани, контролирани клинични проучвания при възрастни. Категорията на честотата е определена чрез статистическо изчисление, базирано на 1576 пациенти, получавали пегфилграстим в девет рандомизирани клинични проучвания.



### Описание на избрани нежелани реакции

Съобщавани са нечести случаи на синдром на Sweet, въпреки че в някои случаи роля могат да играят и подлежащи хематологични злокачествени заболявания.

Съобщавани са нечести случаи на кожен васкулит при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи пегфилграстим, е неизвестен.

Реакции на мястото на инжектиране, включително еритем на мястото на инжектиране), както и болка на мястото на инжектиране (чести), са наблюдавани при първоначално или последващо лечение с пегфилграстим.

Съобщавани са чести случаи на левкоцитоза (брой бели кръвни клетки [WBC] > 100 × 10<sup>9</sup>/l) (вж. точка 4.4).

Обратими, леки до умерени повишавания на пикочната киселина и алкалната фосфатаза без придружаващи клинични ефекти са нечести; обратими, леки до умерени повишавания на лактатдехидрогеназата без придружаващи клинични ефекти са нечести при пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия.

Гадене и главоболие са наблюдавани много често при пациенти, получаващи химиотерапия. При пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия, са наблюдавани нечести повишения в стойностите на чернодробните функционални тестове (LFT) за аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST). Тези повишения са преходни и стойностите се възстановяват до изходните.

Наблюдаван е повишен риск от МДС/ОМЛ след лечение с Пегфилграстим съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия в епидемиологично проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.4).

Съобщавани са чести случаи на тромбоцитопения.

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при постмаркетинговата употреба на гранулоцит-колония стимулиращ фактор. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко химиотерапевтични лекарствени продукта или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. По-висока честота на сериозни нежелани реакции е наблюдавана при по-малки деца на възраст 0-5 години (92%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 и 12-21 години съответно (80% и 67%) и възрастни. Най-честата съобщавана нежелана реакция е болка в костите (вж. точки 5.1 и 5.2).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Единични дози 300 µg/kg са прилагани подкожно на ограничен брой здрави доброволци и пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб без сериозни нежелани реакции. Нежеланите реакции са подобни на тези при пациентите, получаващи по-ниски дози пегфилграстим.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимулатори, колония-стимулиращи фактори; АТС код: L03AA13.

Grasustek е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият гранулоцит колония-стимулиращ фактор (G-CSF) е гликопротеин, който регулира образуването и освобождаването на неутрофили от костния мозък. Пегфилграстим е ковалентен конюгат на рекомбинантния човешки G-CSF (r-metHuG-CSF) с една молекула 20 kD полиетиленгликолу (PEG). Поради намаления бъбречен клирънс пегфилграстим е дългозадържаща се форма на филграстим. Пегфилграстим и филграстим показват еднакъв модел на действие, водещ до значително увеличаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, с малко увеличаване на моноцитите и/или лимфоцитите. Сходно с филграстим, неутрофилите, образувани в отговор на пегфилграстим, показват нормална или увеличена функция при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. Както и при останалите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства върху човешки ендотелни клетки. G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки, включително злокачествени клетки, *in vitro* и сходен ефект може да бъде наблюдаван *in vitro* и при някои немиелоидни клетки.

В две рандомизирани, двойно-слепи, пилотни проучвания при пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза в стадий II-IV, провели миелосупресивна химиотерапия, състояща се от доксорубицин и доцетаксел, употребата на еднократна доза пегфилграстим през цикъла намалява по същия начин продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения, както и наблюдаваните при ежедневната употреба на филграстим (средно 11-дневно приложение). Съобщава се, че тази схема, при липсата на подкрепа от растежен фактор, води до средна продължителност на неутропения от степен 4 от 5-7 дни и 30-40% честота на фебрилна неутропения. В едно проучване (n = 157), при което е използвана фиксирана доза пегфилграстим 6 mg, средната продължителност на неутропенията от степен 4 за групата на пегфилграстим е 1,8 дни, в сравнение с 1,6 дни в групата на филграстим (разлика 0,23 дни, 95% CI -0,15, 0,63). За целия период на проучването честотата на фебрилната неутропения е 13% при пациентите, лекувани с пегфилграстим, в сравнение с 20% при пациентите, лекувани с филграстим (разлика 7%, 95% CI от -19%, 5%). Във второ проучване (n = 310), при което се използва адаптирана спрямо теглото доза (100 µg /kg), средната продължителност на неутропенията от степен 4 за групата на пегфилграстим е 1,7 дни, в сравнение с 1,8 дни в групата на филграстим (разлика 0,03 дни, 95% CI -0,36, 0,30).

Общата честота на фебрилната неутропения е 9% при пациентите, лекувани с пегфилграстим, и 18% при пациентите, лекувани с филграстим (разлика 9%, 95% CI от -16,8%, -1,1%).

В плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза, ефектът на пегфилграстим върху честотата на фебрилната неутропения е оценяван след прилагане на химиотерапевтична схема, свързана с фебрилна неутропения при честота 10-20% (доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> всеки 3 седмици за 4 цикъла). Рандомизирани са деветстотин двадесет и осем пациенти да получават или една доза пегфилграстим, или плацебо приблизително 24 часа (ден 2) след химиотерапията при всеки цикъл. Честотата на фебрилната неутропения е по-ниска за пациентите, рандомизирани да получават пегфилграстим, в сравнение с плацебо (1% спрямо 17%, p < 0,001). Честотата на хоспитализациите и интравенозната употреба на антиинфекциозни средства, свързани с клиничната диагноза фебрилна неутропения, е по-ниска в групата на пегфилграстим, в сравнение с групата на плацебо (1% спрямо 14%, p < 0,001; и 2% спрямо 10%, p < 0,001).

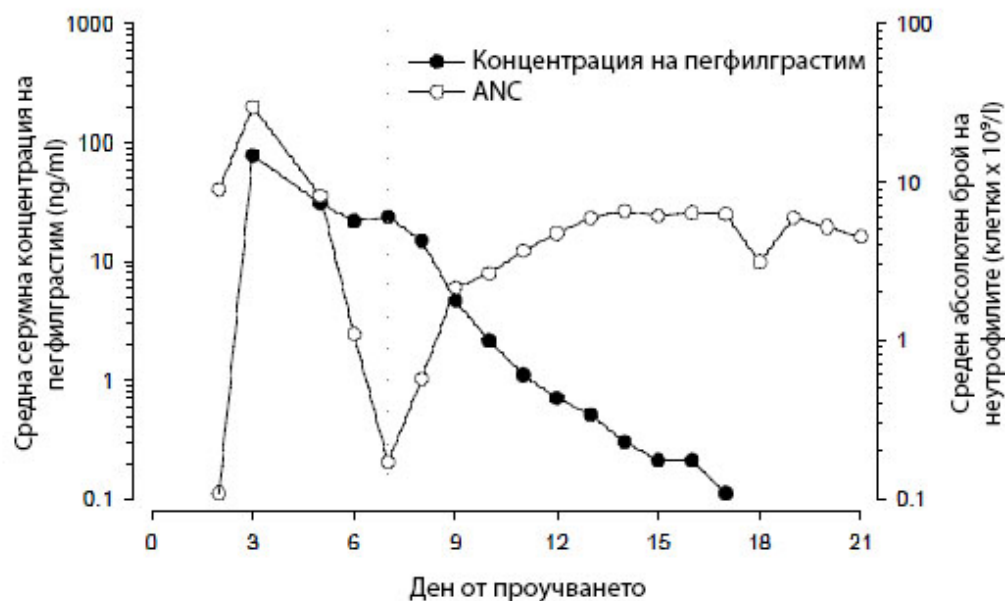
В малко ( $n = 83$ ), фаза II рандомизирано, двойносляпо проучване при пациенти, получаващи химиотерапия за *de novo* остра миелоидна левкемия, е сравняван пегфилграстим (еднократна доза от 6 mg) с филграстим, приложени по време на индукционна химиотерапия. Установено е, че средното време за възстановяване от тежка неутропения е 22 дни и при двете терапевтични групи. Не е изследван резултатът за продължителен период от време (вж. точка 4.4).

Във фаза II ( $n = 37$ ) на многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване при педиатрични пациенти със сарком, получаващи 100  $\mu\text{g/kg}$  пегфилграстим след цикъл 1 на химиотерапия с винкристин, доксорубицин и циклофосфамид (VAdriaC/IE) е наблюдавана по-голяма продължителност на тежката неутропения (неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) при по-малки деца на възраст 0-5 години (8,9 дни), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 6 дни и 3,7 дни) и възрастни. В допълнение, наблюдавана е по-висока честота на фебрилната неутропения при по-малки деца на възраст 0-5 години (75%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 70% и 33%) и възрастни (вж. точки 4.8 и 5.2).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След единична подкожна доза пегфилграстим, пиковата серумна концентрация на пегфилграстим настъпва 16 до 120 часа след прилагане на дозата и серумните концентрации на пегфилграстим се поддържат през целия период на неутропения след миелосупресивна химиотерапия. Елиминирането на пегфилграстим е нелинейно по отношение на дозата. Серумният клирънс на пегфилграстим намалява с увеличаване на дозата. Изглежда, че пегфилграстим се елиминира основно чрез неутрофилно-медиран клирънс, който при по-високи дози се насища. В съответствие с механизма на саморегулация на клирънса, серумната концентрация на пегфилграстим намалява бързо в началото на неутрофилното възстановяване (вж. Фигура 1).

**Фигура 1. Профил на средната серумна концентрация на пегфилграстим и на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) при пациенти, лекувани с химиотерапия след инжектиране на единична доза от 6 mg**



Поради неутрофил-медирания механизъм на клирънса, не се очаква фармакокинетиката на пегфилграстим да бъде повлияна при бъбречно или чернодробно увреждане. В едно отворено проучване с единична доза ( $n = 31$ ) е установено, че различните стадии на бъбречно увреждане,

включително терминално бъбречно заболяване, не са оказали влияние върху фармакокинетиката на пегфилграс тим.

### Старческа възраст

Ограничени данни показват, че фармакокинетиката на пегфилграс тим при хора в старческа възраст (> 65 години) е сходна с тази при възрастни.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на пегфилграс тим е изследвана при 37 педиатрични пациенти със сарком, които са получавали 100 µg/kg пегфилграс тим след приключване на химиотерапия с VAdriaC/IE. Групата в най-млада възраст (0-5 години) е имала по-висока средна експозиция на пегфилграс тим (AUC) ( $\pm$  стандартно отклонение) ( $47,9 \pm 22,5$  µg·час/ml), отколкото по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно  $22,0 \pm 13,1$  µg·час/ml и  $29,3 \pm 23,2$  µg·час/ml) (вж. точка 5.1). С изключение на групата в най-млада възраст (0-5 години), средната AUC при педиатрични пациенти изглежда подобна на тази при възрастни пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза от стадий II-IV, и които получават 100 µg/kg пегфилграс тим след приключване на лечението с доксорубицин/доцетаксел (вж. точки 4.8 и 5.1).

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Предклинични данни от конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане показват очакваните фармакологични ефекти, включващи повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и увеличаване на далака.

Не се наблюдават нежелани ефекти в поколението на бременни плъхове, получавали пегфилграс тим подкожно, но при зайци е доказано, че пегфилграс тим причинява ембрио/фетална токсичност (загуба на ембриона) в кумулативни дози, приблизително 4 пъти препоръчителната доза при хора, което не е наблюдавано, когато бременни зайци са били изложени на препоръчителната доза при хора. При проучвания при плъхове е доказано, че пегфилграс тим може да преминава през плацентата. Проучвания при плъхове показват, че репродуктивните способности, фертилитета, еструсния цикъл, дните между чифтосването и коитуса, и интраутеринната преживяемост не се повлияват от пегфилграс тим, приложен подкожно. Значението на тези находки за човека не е известно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев ацетат\*  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции

\*Натриев ацетат се образува чрез титруване на ледена оцетна киселина с натриев хидроксид.

### **6.2. Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, особено с разтвори на натриев хлорид.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Grasustek може да се излага на стайна температура (не над 30°C) еднократно за максимален период от 72 часа. Grasustek, оставен на стайна температура за повече от 72 часа, трябва да се изхвърли.

Да не се замразява. Случайното излагане на температури на замръзване еднократно за период по-малък от 24 часа не повлиява неблагоприятно на стабилността на Grasustek.

Съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумена (бутилова) запушалка и игла от неръждаема стомана с автоматичен предпазител на иглата. Иглата има гъвкав, неподвижен предпазител.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml инжекционен разтвор. Опаковка с една предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата (0,6 ml) и доставена в опаковка, съдържаща една спринцовка.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди употреба разтворът Grasustek трябва да се провери визуално за наличие на видими частици. Трябва да се инжектира само разтвор, който е бистър и безцветен.

Прекаленото разклащане може да доведе до агрегация на пегфилграстим, правейки го биологично неактивен.

Оставете Предварително напълнената спринцовка за ръчно приложение да достигне стайна температура за 30 минути, преди да използвате спринцовката.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1375/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

#### **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество(а)

USV Private Limited  
D-115, TTC Industrial Area,  
Shirvane, Navi Mumbai-400706,  
Maharashtra,  
Индия

Име и адрес на производителя(ите), отговорни(ни) за освобождаване на партидите

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13  
24941 Flensburg,  
Германия

#### **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

#### **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

#### **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Grasustek 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
пегфилграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml (10 mg/ml)  
инжекционен разтвор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: сорбитол (E420), полисорбат 20, натриев ацетат, вода за инжекции. За  
повече информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата (0,6 ml).

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**Важно:** преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Избягвайте енергично разклащане.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1375/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Grasustek 6 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР СЪС СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Grasustek 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
пегфилграстим

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Juta Pharma GmbH

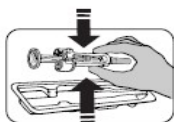
**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**



**Важно:** преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Grasustek 6 mg  
пегфилграстим  
Подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,6 ml

**6. ДРУГО**

Juta Pharma GmbH

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Grasustek 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка пегфилграстим (pegfilgrastim)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Grasustek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grasustek
3. Как да използвате Grasustek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Grasustek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Grasustek и за какво се използва

Grasustek е предназначен за употреба при възрастни на 18 години и повече.

Grasustek съдържа активното вещество пегфилграстим. Пегфилграстим е протеин, произведен чрез биотехнология в бактерия, наречена Ешерихия коли (*E. Coli*). Той принадлежи към група протеини, наречени цитокини, и е много сходен с естествения протеин (гранулоцит колония-стимулиращ фактор), който се образува от собствения Ви организъм.

Grasustek се използва за намаляване на продължителността на неутропенията (нисък брой бели кръвни клетки) и появата на фебрилна неутропения (нисък брой бели кръвни клетки с висока температура), която може да бъде причинена от употребата на цитотоксична химиотерапия (лекарства, които разрушават бързоделещи се клетки). Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на тялото Ви да се пребори с инфекцията. Тези клетки са много чувствителни към ефектите на химиотерапията, която може да причини намаляване броя на тези клетки във Вашия организъм. Ако белите кръвни клетки намалеят до ниски нива, може в организма Ви да няма достатъчно от тях, за да се борят с бактериите, и може да бъдете изложени на повишен риск от инфекция.

Вашият лекар Ви е дал Grasustek, за да подпомогне Вашия костен мозък (тази част от костите, която произвежда кръвни клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки, които помагат на Вашия организъм срещу инфекциите.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grasustek

##### Не използвайте Grasustek

- ако сте алергични към пегфилграстим, филграстим, получени от *E. coli* протеини или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).



## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Grasustek:

- ако получите алергична реакция, включваща слабост, понижаване на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафилаксия), зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив и участъци от кожата със сърбеж.
- ако се появи кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Това може да е признак на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС).
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
  - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота, и общо чувство на умора. Това може да са симптоми на състояние, наречено „Синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото (вижте точка 4).
- ако получите болка в горната лява част на корема или в горната част на рамото. Това може да е признак на проблем с далака (спленомегалия).
- ако наскоро сте имали сериозна белодробна инфекция (пневмония), течност в белите дробове (белодробен оток), възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест) или необичайни промени в рентгенографията на гръдния кош (белодробни инфилтрати).
- ако сте наясно за промени в броя на кръвните клетки (напр. повишаване на белите кръвни клетки или анемия), или намален брой на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава по-внимателно.
- ако имате сърповидно-клетъчна анемия. Вашият лекар може да следи по-внимателно състоянието Ви.
- ако сте пациент с карцином на млечната жлеза или белия дроб, Grasustek в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия може да повиши риска от предраково кръвно състояние, наречено миелодиспластичен синдром (МДС), или рак на кръвта, наречен остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Симптомите може да включват умора, треска и лесно посиняване или кървене.
- ако имате внезапни симптоми на алергия като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане. Това може да са признаци на тежка алергична реакция.
- ако имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който транспортира кръв от сърцето към тялото) , това се съобщава рядко при пациенти с рак и здрави донори. Симптомите могат да включват висока температура, болка в корема, неразположение, болки в гърба и повишени маркери на възпаление. Уведомете Вашия лекар, ако изпитвате тези симптоми.

Вашият лекар ще проверява кръвта и урината Ви редовно, тъй като Grasustek може да увреди малките структури, които филтрират кръвта в бъбреците (гломерулонефрит).

Съобщава се за тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън) при употребата на Grasustek. Спрете използването на Grasustek и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от симптомите, описани в точка 4.

Трябва да говорите с Вашия лекар относно рисковете за развитие на рак на кръвта. Ако развиете или има вероятност да развиете рак на кръвта, не трябва да използвате Grasustek, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар.

### Загуба на отговор към пегфилграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с пегфилграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на пегфилграстим.

### Други лекарства и Grasustek

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди приема на което и да е лекарство.

Grasustek не е изпитван при бременни жени. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечение с Grasustek, моля, уведомете Вашия лекар.

Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Grasustek, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал друго.

### **Шофиране и работа с машини**

Grasustek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

### **Grasustek съдържа сорбитол (E420) и натрий**

Това лекарство съдържа 30 mg сорбитол във всяка доза от 6 mg, което е еквивалентно на 50 mg/ml.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 6 mg, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Grasustek**

Винаги използвайте Grasustek точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е една подкожна инжекция от 6 mg (инжекция под кожата) като се използва предварително напълнена спринцовка и трябва да бъде приложена най-малко 24 часа след последната Ви доза химиотерапия в края на всеки химиотерапевтичен цикъл.

### **Самостоятелно инжектиране на Grasustek**

Вашият лекар може да реши, че ще бъде по-удобно за Вас, ако сами си инжектирате Grasustek. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да си поставяте инжекциите самостоятелно. Не се опитвайте да си поставяте инжекциите сами, ако не сте обучени.

За допълнителни указания относно това как да си поставяте сами инжекциите с Grasustek прочетете раздела в края на тази листовка.

Не разклащайте Grasustek енергично, защото това може да повлияе на неговата активност.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Grasustek**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Grasustek, трябва да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Ако сте пропуснали да инжектирате Grasustek**

Ако сте забравили да си инжектирате дозата Grasustek, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога трябва да инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:

- подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Това може да са симптоми на нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) състояние, наречено „Синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в костите. Вашият лекар ще Ви каже какво да вземате, за да облекчите болката.
- гадене и главоболие.

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка на мястото на инжектиране.
- болки по цялото тяло, ставите и мускулите.
- могат да се появят промени в кръвта, но те ще бъдат установени при рутинни кръвни изследвания. За кратък период от време броят на белите кръвни клетки може да бъде увеличен. Броят на тромбоцитите може да бъде намален, което може да доведе до поява на синини.

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- алергичен тип реакции, включително зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив и надигнати участъци от кожата със сърбеж.
- сериозни алергични реакции, включително анафилаксия (слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето).
- увеличен размер на далака.
- руптура на далака. В някои случаи руптурата на далака е била фатална. Важно е да се свържете с Вашия лекар незабавно, ако почувствате болка в горната лява част на корема или болка в лявото рамо, тъй като това може да е свързано с проблем с далака.
- проблеми с дишането. Ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане, моля, уведомете Вашия лекар.
- може да се появи синдром на Sweet (тъмновиолетови, надигнати, болезнени лезии по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура), но и други фактори могат да оказват влияние.
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове на кожата).
- увреждане на малките структури, които филтрират кръвта в бъбреците (гломерулонефрит).
- зачервяване на мястото на инжектиране.
- кашлица с кръв (хемоптиза).
- кръвни нарушения (миелодиспластичен синдром [МДС] или остра миелоидна левкемия [ОМЛ]).

**Редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който транспортира кръв от сърцето към тялото), вижте точка 2.
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив).
- синдром на Стивънс-Джонсън, който може да се прояви като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, по тялото, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, и може да се предшества от повишена температура и грипозни симптоми. Спрете употребата на Grasustek, ако развиете

тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или потърсете незабавно медицинска помощ. Вижте също точка 2.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Grasustek**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на спринцовката след „Годно до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Можете да извадите Grasustek от хладилника и да го съхранявате на стайна температура (не над 30°C) за не повече от 3 дни. След като спринцовката е извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (не над 30°C), тя трябва да се използва до 3 дни или да се изхвърли.

Да не се замразява. Grasustek може да се използва, ако случайно е замразен еднократно за период по-малък от 24 часа.

Съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или ако в него има частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Grasustek**

- Активното вещество е пегфилграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml разтвор.
- Другите съставки са натриев ацетат, сорбитол (E420), полисорбат 20 и вода за инжекции (вижте точка 2).

### **Как изглежда Grasustek и какво съдържа опаковката**

Grasustek е бистър, безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (6 mg/0,6 ml).

Всяка опаковка съдържа 1 стъклена предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла от неръждаема стомана и капачка на иглата. Спринцовките са снабдени с автоматичен предпазител на иглата.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Германия

**Производител**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E  
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα  
τηλ 210 6776550-1

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Av. V. Holjevca 40 , 10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel:+385 1 6641 830

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Könyves Kálmán körút 11/C  
1097 Budapest  
Tel.: + 36 1 299 1058

**România**

Labormed Pharma Trading SRL  
44B, Theodor Pallady Blvd.  
3rd district, 032266  
Bucharest, Romania  
Tel: +40 21 304 7597

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o.,  
Praha 1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8, PSČ  
11000  
Tel: +420 227 129 111

**Eesti**

Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ (Auxilia  
Pharma)  
Karamelli 6, 11317 Tallinn  
Tel: +372 605 0005

**Italia**

medac Pharma S.r.l.  
Via Viggiano 90, 00178 Rome  
Italien  
Tel: +39 06 51 59 121

**България**

Zentiva, k.s.  
86, Bulgaria Blvd.  
Sofia 1680, Bulgaria  
Тел: + 359 24417136

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Smáratorgi 3  
201 Kópavogur, Island  
Tel: +354 522 2900

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
ul. Bonifratska 17  
00-203 Warszawa  
Tel: + 48 22 375 92 00

**Österreich**

Vertrieb  
G.L.Pharma GmbH  
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,  
Österreich  
Tel: +43 3136 82577

**Slovenská republika**

EGIS Slovakia spol. s r.o.,  
Prievozská 4D, 821 09 Bratislava  
Tel: +421 2 32409422

**Deutschland**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel, Deutschland  
Tel: +49 4103 / 8006-777

**Sverige, Danmark, Norge**

medac GmbH  
Malmöhusvägen 1  
211 18 Malmö  
Schweden  
Tel: +46 0340 64 54 70

**Suomi/Finland**

medac GmbH  
Hirsalantie 11  
02420 Jorvas  
Finland  
Tel: +358 10 420 4000

**Latvija**

SIA Unikmed Baltija  
Gertrūdes iela 33/35-2,  
LV- 1011, Rīga, Latvija  
Tālr. : +371 64 412-474

**België / Belgique / Belgien, España, Ireland, Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta, Nederland, Portugal, United Kingdom (Northern Ireland)**

Juta Pharma GmbH  
Tel: +49(0)461995799-0

**Lietuva**

SIA „Unikmed Baltija“  
Gertrūdos g. 33/35-2,  
LV- 1011, Ryga, Latvija  
Tel. : +371 64 412-474

**Slovenija**

Distribucija  
G.L.Pharma GmbH  
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,  
Avstrija  
Tel: +43 3136 82577

**France**

Zentiva France  
35 Rue du Val de Marne  
75013 Paris  
Tél: +33 (0) 800 089 219

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба:

Информация за частите

Спринцовката преди приложение

Бутало

Място за захващане

Предпазител

Игла

Капаче на иглата

Прозорче за наблюдение

Съгласна спринцовка

**Внимание:** избягвайте контакт с буталото и иглата по време на подготовка на спринцовката. Защитното устройство нормално се задейства чрез натиск от буталото на спринцовката.

Спринцовката след приложение

(Предпазителят се освобождава и покрива иглата)

Бутало

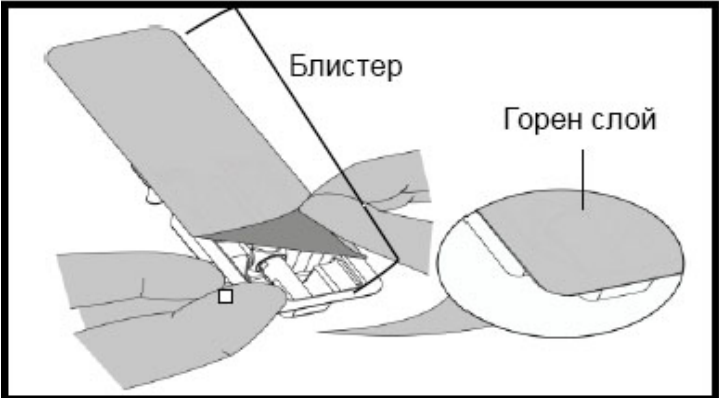
Място за захващане

Игла

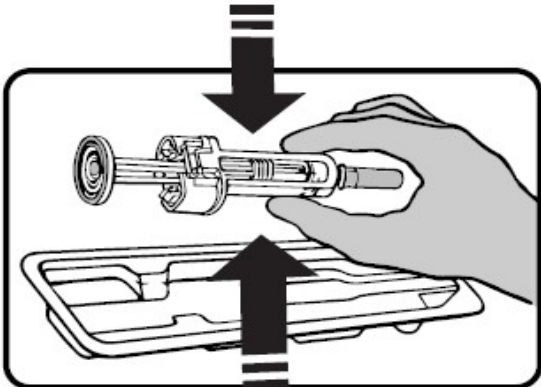
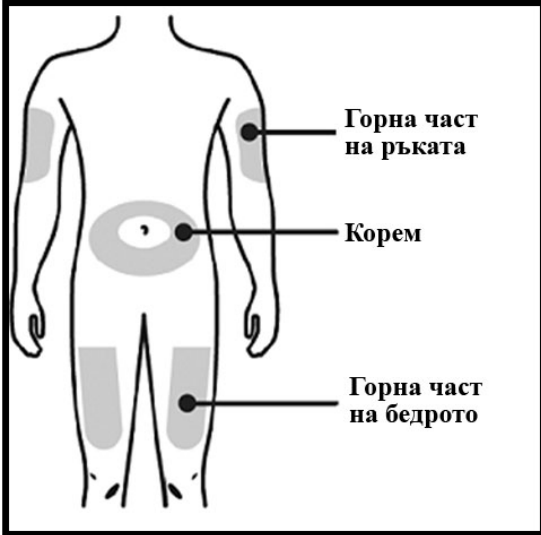
Предпазител

Прозорче за наблюдение

Съгласна спринцовка

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Важно</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Прочетете тази важна информация, преди да използвате предварително напълнена спринцовка Grasustek с автоматичен предпазител на иглата:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицински специалист.</li> <li>Grasustek се прилага като инжекция в тъканта точно под кожата (подкожна инжекция).</li> <li><b>✗ Не</b> махайте сивата капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.</li> <li><b>✗ Не</b> използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка и се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.</li> <li><b>✗ Не</b> се опитвайте да активирате предварително напълнената спринцовка преди инжектиране.</li> <li><b>✗ Не</b> се опитвайте да махнете прозрачния предпазител от предварително напълнената спринцовка.</li> <li><b>✗ Не</b> се опитвайте да отстраните отлепващия се етикет от резервоара на предварително напълнената спринцовка, преди да сте си поставили инжекцията.</li> </ul> <p>Обадете се на Вашия лекар или медицински специалист, ако имате някакви въпроси.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Стъпка 1: Подготовка</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Извадете гнездото с предварително напълнената спринцовка от опаковката и подгответе консумативите, които са необходими за Вашата инжекция: тампони, напоени със спирт, памучен тампон или марля, лейкопласт и контейнер за остри отпадъци (не са включени в опаковката). |
| <p>За по-комфортно инжектиране оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за около 30 минути преди инжектирането. Измийте добре ръцете си със сапун и вода.</p> <p>Поставете новата предварително напълнена спринцовка и останалите консумативи върху чиста, добре осветена работна повърхност.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>✗ Не</b> се опитвайте да затопляте спринцовката с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.</li> <li><b>✗ Не</b> оставяйте предварително напълнената спринцовка на пряка слънчева светлина.</li> <li><b>✗ Не</b> разклащайте предварително напълнената спринцовка.</li> </ul> <p><b>Съхранявайте предварително напълнените спринцовки на място, недостъпно за деца.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>B.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Предупреждение/Внимание: Проверете дали в опаковката няма свободен фрагмент или течност. В случай на съмнение, НЕ отваряйте тази опаковка, а вместо нея вземете друга.</p> <p>Отворете блистера, като отлепите горния му слой, както е показано.</p>                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Предупреждение/Внимание: НЕ повдигайте продукта за буталото или капачката на                                                                                                                                                                                             |



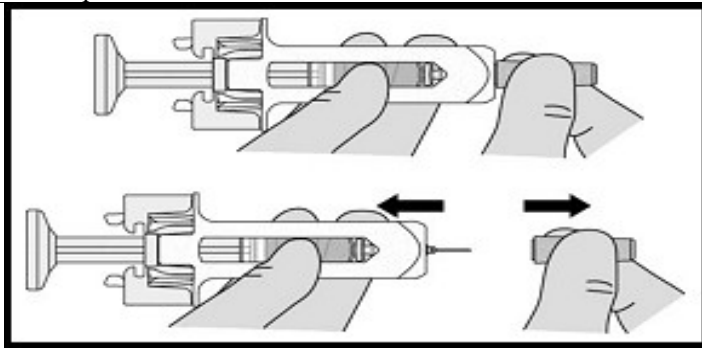
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>иглата.</p> <p><b>Извадете предварително напълнената спринцовка от блистера, както е показано.</b></p>                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |
| D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>Проверете съдържанието на лекарството през прозорчето за наблюдение на предварително напълнената спринцовка.</b></p> |
| <p><b>✗ Не</b> използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекарството е мътно или има частици в него. То трябва да е бистра и безцветна течност.</li> <li>• Някоя част изглежда счупена или повредена.</li> <li>• Сивата капачка на иглата липсва или не е здраво прикрепена.</li> <li>• Изтекъл е последният ден от посочения месец на срока на годност, отпечатан върху етикета.</li> </ul> <p>При всички случаи се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.</p> |                                                                                                                            |
| <p align="center"><b>Стъпка 2: Пригответе се</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                            |
| A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>Измийте ръцете си добре. Подгответе и почистете мястото на инжектиране.</b></p>                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                            |
| <p>Може да използвате:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Горната част на бедрото.</li> <li>• Корема, с изключение на областта от 5 см около пъпа.</li> <li>• Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията).</li> </ul> <p>Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне.</p> <p><b>✗ Не</b> докосвайте мястото на инжектиране преди поставяне на инжекцията.</p>                                                                        |                                                                                                                            |



**Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.

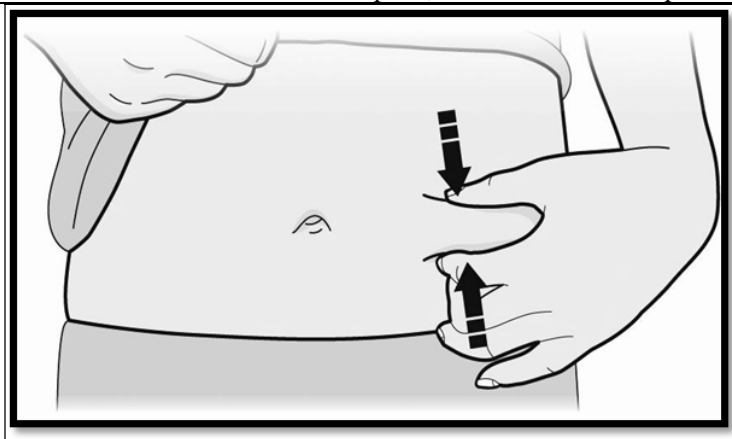
**В.**

Предупреждение/Внимание: НЕ завъртайте капачката на иглата и НЕ докосвайте иглата или буталото.  
Издърпайте капачката на иглата на право, както е показано, и дръжте предпазителя, за да избегнете наранявания или огъване на иглата.



**С.**

Захванете кожата на мястото на инжектиране, за да създадете твърда повърхност.

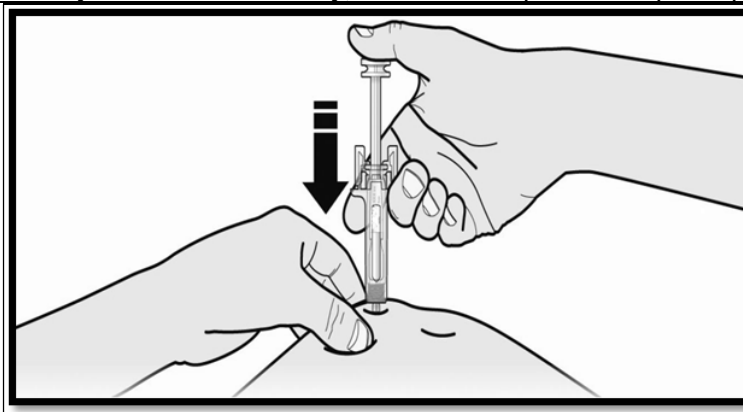


Важно е да държите кожата захваната при инжектирането.

### Стъпка 3: Инжектирайте

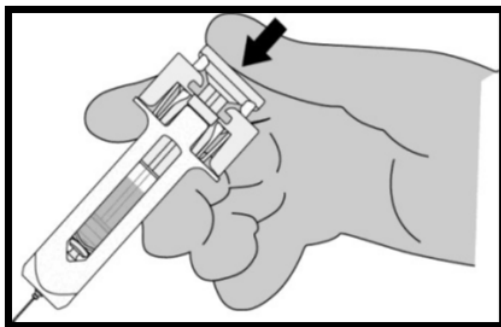
**А.**

**ВКАРАЙТЕ** иглата в кожата.  
Натиснете буталото, като същевременно хванете местата за захващане.  
Натиснете буталото изцяло надолу, за да инжектирате целия разтвор.

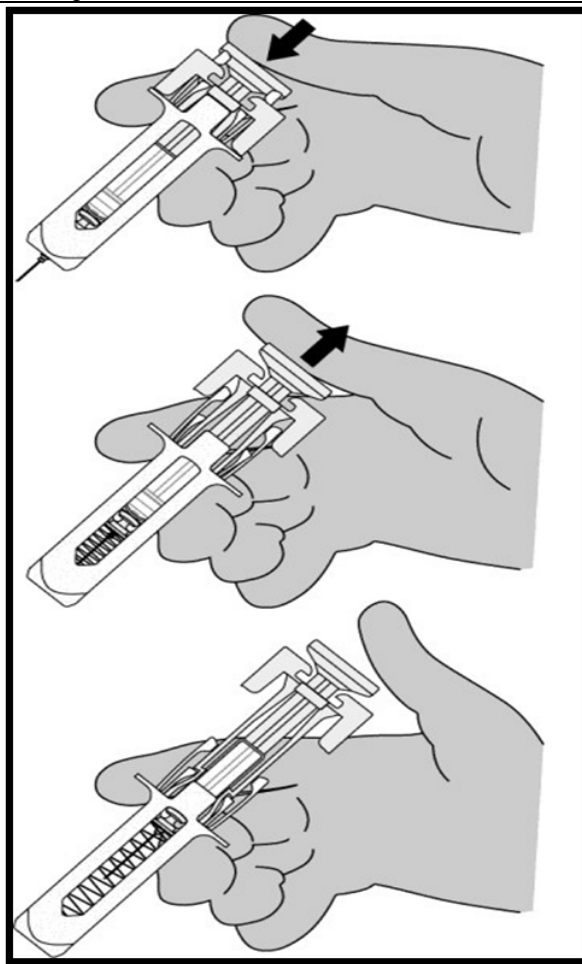


Не докосвайте мястото на инжектиране преди поставяне на инжекцията.

|           |                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>В.</b> | За да се активира предпазителят, трябва да се приложи цялата доза. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|



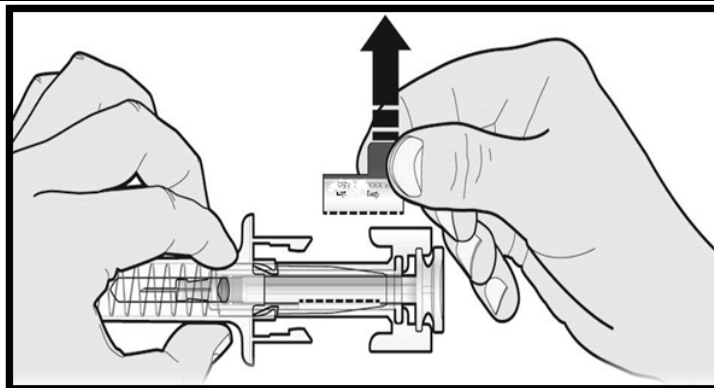
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>С.</b> | След като инжектирането завърши, може да се приложи една от следните възможности:<br>- Извадете иглата от мястото на инжектиране и освободете буталото, докато цялата игла не бъде покрита от предпазителя.<br>- Освободете буталото, докато иглата се покрие, след което извадете спринцовката от мястото на инжектиране |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



**Предупреждение/Внимание:** Ако предпазителят не се активира или се активира само частично, изхвърлете спринцовката, без да поставяте капачката на иглата.

**Само за медицински специалисти**

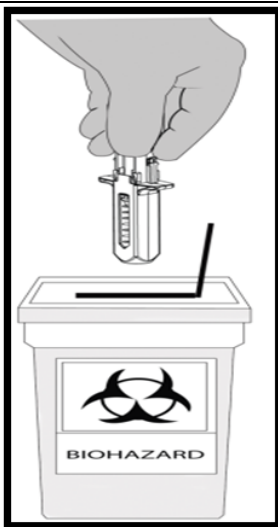
Търговското име на прилагания продукт трябва да бъде отбелязано точно в досието на пациента.



Завъртете буталото, за да преместите етикета в позиция, в която можете да го премахнете от спринцовката.

**Стъпка 4: Завършете**

- A.** Незабавно изхвърлете използваното лекарство в контейнер за остри отпадъци или според инструкциите на Вашия медицински специалист.



Лекарствата трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Съхранявайте спринцовката и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

**✗ Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

**✗ Не** рециклирайте предварително напълнените спринцовки и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

- B.** Огледайте мястото на инжектиране.

Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **Не** търкайте мястото на инжектиране. Поставете лейкопласт, ако е необходимо.