

BILAG 1
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Koncentrationen er 10 mg/ml baseret på protein alene**.

*Fremstillet i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi efterfulgt af konjugering med polyethylenglycol (PEG).

** Koncentrationen er 20 mg/ml, hvis PEG-delen inkluderes.

Dette lægemiddels potens bør ikke sammenlignes med potensen af andre pegylerede eller ikke-pegylerede proteiner i samme terapeutiske klasse. Se yderligere oplysninger i pkt. 5.1.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reduktion af varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter i behandling med cytotoxisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med pegfilgrastim bør iværksættes og overvåges af læger med erfaring i onkologi og/eller hæmatologi.

Dosering

Det anbefales at give én 6 mg-dosis (én fyldt injektionssprøjte) af pegfilgrastim for hver kemoterapicyklus mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet.

Administration

Grasustek injiceres subkutant. Injektionerne bør gives i låret, abdomen eller overarmen.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Begrænsede kliniske data tyder på, at pegfilgrastim og filgrastim har en sammenlignelig virkning på tiden til restitution af svær neutropeni hos patienter med *de novo* akut myeloid leukæmi (AML) (se pkt. 5.1). Pegfilgrastims langsigtede virkninger hos patienter med AML er imidlertid ikke klarlagt; derfor bør det anvendes med forsigtighed i denne patientpopulation.

Granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) kan fremme vækst af myeloide celler *in vitro*, og der kan eventuelt ses lignende virkninger på visse non-myeloide celler *in vitro*.

Pegfilgrastim sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloid leukæmi og patienter med sekundær AML; derfor bør det ikke anvendes hos sådanne patienter. Der bør udvises nøje omhu for at skelne mellem diagnoserne blastransformation af kronisk myeloid leukæmi og AML.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter < 55 år med cytogenetik t(15;17) er ikke klarlagt.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter i højdosis-kemoterapi. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at øge dosen af cytotoksisk kemoterapi ud over de etablerede doseringsregimer.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret om pulmonale bivirkninger, især interstitiel pneumoni, efter administration af G-CSF. Risikoen kan være højere hos patienter med nylige lungeinfiltrater eller nylig pneumoni i anamnesen (se pkt. 4.8).

Indtræden af pulmonale tegn såsom hoste, feber og dyspnø ledsaget af radiologiske tegn på lungeinfiltrater samt forværring af lungefunktionen ledsaget af øget neutrofiltal kan være præliminære

tegn på akut langesvigt (ARDS). I sådanne tilfælde bør pegfilgrastim seponeres efter lægens skøn, og der bør gives passende behandling (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritis

Der er rapporteret om glomerulonefritis hos patienter i behandling med filgrastim og pegfilgrastim. Generelt forsvandt glomerulonefritis efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Det anbefales at udføre monitorering ved hjælp af urinanalyser.

Kapillærlækagesyndrom

Der er rapporteret om kapillærlækagesyndrom efter administration af G-CSF. Dette syndrom er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækagesyndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, hvilket kan omfatte intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruftur

Der er rapporteret om generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruftur, herunder fatale tilfælde, efter administration af pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Derfor bør miltstørrelsen monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Miltruftur bør overvejes hos patienter, der rapporteret om smerter i øvre venstre abdomen eller skuldersmerter.

Trombocytopeni, og anæmi

Behandling med pegfilgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi, idet den myelosuppressive kemoterapi i fuld dosis fastholdes i henhold til den ordinerede plan. Det anbefales at kontrollere trombocytal og hæmatokrit regelmæssigt. Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af kemoterapeutiske mono- eller kombinationspræparater, som vides at forårsage svær trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med udvikling af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungecancerpatienter skal overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Seglcelleanæmi

Seglcellekriser er blevet forbundet med brugen af pegfilgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom (se pkt. 4.8). Læger bør derfor udvise forsigtighed ved ordination af pegfilgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom og monitorere relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være opmærksomme på den mulige sammenhæng mellem dette lægemiddel og miltforstørrelse og vaso-okklusiv krise.

Leukocytose

Leukocytal (WBC) på $100 \times 10^9/l$ eller derover er set hos færre end 1 % af de patienter, der behandles med pegfilgrastim. Der er ikke rapporteret om nogen bivirkninger, der direkte kan tilskrives denne grad af leukocytose. En sådan stigning i leukocytallet er forbigående og ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er i overensstemmelse med lægemidlets farmakodynamiske virkninger. På baggrund af de kliniske virkninger og risikoen for leukocytose bør der gennemføres regelmæssige leukocytællinger under behandlingen. Hvis leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, bør dette lægemiddel omgående seponeres.

Overfølsomhed

Der er rapporteret om overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som indtrådte under den første eller en efterfølgende behandling hos patienter i behandling med pegfilgrastim. Pegfilgrastim bør seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Pegfilgrastim bør ikke indgives til patienter med overfølsomhed over for pegfilgrastim eller filgrastim i anamnesen. I tilfælde af en alvorlig allergisk reaktion skal der administreres passende behandling, og patienten skal følges tæt i flere dage.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller letalt, er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent i forbindelse med behandling med pegfilgrastim. Hvis patienten udvikler SJS under brug af pegfilgrastim, må behandlingen med pegfilgrastim ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der risiko for immunogenicitet. Hyppigheden af dannelse af antistoffer mod pegfilgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer forekommer, som det er forventeligt med alle biologiske lægemidler; til dato har de imidlertid ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Aortitis

Der er rapporteret om aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgsparticipanter og hos cancerpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og stigning i inflammatoriske markører (f.eks. c-reaktivt protein og leukocytal). I de fleste tilfælde blev aortitis diagnosticeret ved CT-scanning og forsvandt som regel efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Andre advarsler

Sikkerheden og virkningen af pegfilgrastim til mobilisering af blodprogenitorceller hos patienter eller raske donorer er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som respons på vækstfaktorbehandling har været forbundet med forbigående positive fund i forbindelse med billeddiagnostik af knoglerne. Dette bør tages i betragtning ved tolkning af billeddiagnostik af knoglerne.

Hjælpstoffer

Sorbitol

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 6 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af de hurtigt delende myeloide cellers potentielle følsomhed over for cytotoxisk kemoterapi bør pegfilgrastim administreres mindst 24 timer efter administration af cytotoxisk kemoterapi. I kliniske forsøg er pegfilgrastim blevet administreret i sikkerhed 14 dage før kemoterapi. Samtidig brug af pegfilgrastim og kemoterapeutiske lægemidler er ikke blevet evalueret hos patienter. I

dyremodeller har samtidig administration af pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist sig af potentielle myelosuppression.

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner i kliniske forsøg.

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af potentielle interaktioner med lithium, som også fremmer frigivelsen af neutrofiler. Der er ingen evidens for, at en sådan interaktion ville være skadelig.

Grasusteks sikkerhed og virkning er ikke blevet evalueret hos patienter i kemoterapi, der er forbundet med forsinket myelosuppression, f.eks. nitrosureapræparater.

Der er ikke udført specifikke interaktions- eller metabolismestudier; i kliniske forsøg er der imidlertid ikke set interaktioner mellem pegfilgrastim og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegfilgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes at anvende Grasustek hos gravide kvinder og hos fertile kvinder, der ikke anvender prævention.

Amning

Der er utilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af pegfilgrastim/metabolitter i human mælk; en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Grasustek seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- og hunrotter ved kumulative ugentlige doser, der var cirka 6 til 9 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker (baseret på legemsoverfladeareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pegfilgrastim påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var knoglesmerter (meget almindelig $\geq 1/10$) og muskuloskeletale smerter (almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Knoglesmerter var generelt af mild til moderat sværhedsgrad og forbigående, og de kunne kontrolleres med standardanalgetika hos de fleste patienter.

Overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem, dyspnø, erytem, flushing og hypotension forekom ved den første eller en efterfølgende behandling med pegfilgrastim (ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, kan forekomme hos patienter, der får pegfilgrastim (ikke almindelig) (se pkt. 4.4).

Kapillærlækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandling iværksættes for sent, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) hos cancerpatienter i kemoterapi efter administration af G-CSF; se pkt. 4.4 og afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

Splenomegali forekommer med hyppigheden ikke almindelig og er som regel asymptomatisk.

Miltruftur, herunder fatale tilfælde, er blevet indberettet med hyppigheden ikke almindelig efter administration af pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om pulmonale bivirkninger med hyppigheden ikke almindelig, herunder interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose. Disse tilfælde har undertiden resulteret i respirationssvigt eller ARDS, som kan være dødeligt (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af seglcellekriser hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom (hyppigheden er ikke almindelig hos seglcellepatienter).

Bivirkningstabel

De bivirkninger, der er blevet indberettet i kliniske forsøg og spontane indberetninger, er angivet i tabellen nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger				
	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjældent ($< 1/10.000$)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akut myeloid leukæmi ¹		
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Seglcelleanæmi med krise ² Splenomegali ² Miltruftur ²		
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner Anafylaksi		
Metabolisme og ernæring			Øget urinsyre		
Nervesystemet	Hovedpine ¹				
Vaskulære sygdomme			Kapillærlækagesyndrom ¹	Aortitis	
Luftveje, thorax og mediastinum			Akut lungesvigt (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hæmoptyse	Pulmonal blødning	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ¹				
Hud og subkutane væv			Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnsons syndrom	

Knogler, led, muskler og bindevæv	Knogle-smerter	Muskuloskeletale smerter (myalgi, artralgi, ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, nakkesmerter)			
Nyrer og urinveje			Glomerulonefritis ²		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter på injektionsstedet ¹ Ikke-kardielle brystmerter	Reaktioner på injektionsstedet ²		
Undersøgelser			Øget laktatdehydrogenase og basisk fosfatase ¹ Forbigående stigninger i levertal for ALAT eller ASAT ¹		

¹ Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkning er identificeret efter markedsføringen af pegfilgrastim, men blev ikke set i randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg hos voksne. Hyppighedskategorien er blevet estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1.576 patienter, der fik pegfilgrastim i ni randomiserede kliniske forsøg.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sweets syndrom er blevet indberettet med hyppigheden ikke almindelig, men i nogle tilfælde kan underliggende hæmatologiske maligniteter spille en rolle.

Kutan vasculitis er blevet indberettet med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med pegfilgrastim. Virkningsmekanismen bag vasculitis hos patienter i pegfilgrastimbehandling er ukendt.

Reaktioner på injektionsstedet, herunder erytem på injektionsstedet (ikke almindelig) og smerte på injektionsstedet (almindelig), er forekommet i forbindelse med den første eller en efterfølgende behandling med pegfilgrastim.

Leukocytose (leukocytal [WBC] > 100 × 10⁹/l) er indberettet med hyppigheden almindelig (se pkt. 4.4).

Reversible, milde til moderate stigninger i urinsyre og basisk fosfatase uden tilknyttede kliniske virkninger var ikke almindelige; reversible, milde til moderate stigninger i laktatdehydrogenase uden tilknyttede kliniske virkninger var ikke almindelige hos patienter, der fik pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi.

Kvalme og hovedpine blev observeret med hyppigheden meget almindelig hos patienter, der fik kemoterapi.

Stigninger i levertal for alanin aminotransferase (ALAT) eller aspartat aminotransferase (ASAT) er set med hyppigheden ikke almindelig hos patienter, der fik pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. Disse stigninger er forbigående og vender tilbage til baseline.

Der er observeret øget risiko for MDS/AML efter behandling med pegfilgrastim sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi i et epidemiologisk studie med bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni er blevet indberettet med hyppigheden almindelig.

Der er rapporteret om tilfælde af kapillærlækagesyndrom i forbindelse med brug af G-CSF efter markedsføringen. Disse tilfælde er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom eller sepsis eller i behandling med flere kemoterapeutika eller i aferese (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring hos børn. Der er set en højere hyppighed af alvorlige bivirkninger hos små børn i alderen 0-5 år (92 %) end hos større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (hhv. 80 % og 67 %). Den hyppigst indberettede bivirkning var knoglesmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er blevet administreret enkeltdoser på 300 µg/kg subkutant til et begrænset antal raske frivillige og patienter med ikke-småcellet lungecancer uden alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne var de samme som dem, der er set hos patienter, der fik lavere doser af pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer; ATC-kode: L03AA13.

Grasustek er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Human granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein, der regulerer produktionen og frigivelsen af neutrofiler fra knoglemarven. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat af rekombinant human G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kd polyethylenglycol (PEG)-molekyle. Pegfilgrastim er en form af filgrastim med langvarig virkning på grund af nedsat renal clearance. Det er påvist, at pegfilgrastim og filgrastim har identiske virkningsmekanismer, som forårsager en markant stigning i antallet af neutrofiler i perifert blod i løbet af 24 timer med mindre stigninger i monocytter og/eller lymfocytter. På samme måde som med filgrastim udviste neutrofiler, der blev produceret som respons på pegfilgrastim, normal eller øget funktion, påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytisk funktion. Ligesom andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF udvist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*. G-CSF kan fremme vækst af myeloide celler, herunder maligne celler, *in vitro*, og lignende virkninger kan eventuelt ses på visse non-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserede, dobbeltblinde pivotalstudier med patienter med højrisiko-brystcancer på stadie II-IV, der fik myelosuppressiv kemoterapi, der bestod af doxorubicin og docetaxel, medførte brug af pegfilgrastim som en enkeltdosis én gang pr. cyklus samme reduktion af varigheden af neutropeni og af forekomsten af febril neutropeni som daglig administration af filgrastim (median på 11 daglige administrationer). Ved fravær af støttebehandling med vækstfaktor har dette regime vist sig at resultere i en gennemsnitlig varighed af grad 4-neutropeni på 5-7 dage og i en forekomst af febril neutropeni på 30-40 %. I ét studie (n = 157), hvor der blev anvendt en fast dosis pegfilgrastim på 6 mg, var den gennemsnitlige varighed af grad 4-neutropeni 1,8 dage i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med 1,6 dage i filgrastimgruppen (forskell: 0,23 dage, 95 % CI: -0,15; 0,63). Over hele

studiet var hyppigheden af febril neutropeni 13 % hos de pegfilgrastimbehandlede patienter sammenlignet med 20 % hos de filgrastimbehandlede patienter (forskelle: 7 %, 95 % CI: -19 %, 5 %). I et andet studie (n = 310), hvor der blev anvendt en vægt-justeret dosis (100 µg /kg), var den gennemsnitlige varighed af grad 4-neutropeni 1,7 dage i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med 1,8 dage i filgrastimgruppen (forskelle: 0,03 dage, 95 % CI: -0,36; 0,30).

Den samlede hyppighed af febril neutropeni var 9 % hos de patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim, og 18 % hos de patienter, der blev behandlet med filgrastim (forskelle: 9 %, 95 % CI: -16,8 %; -1,1 %).

I et placebokontrolleret, dobbeltblindet studie med patienter med brystcancer blev pegfilgrastims virkning på forekomsten af febril neutropeni evalueret efter administration af et kemoterapiregime, der er forbundet med en hyppighed af febril neutropeni på 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge i 4 cyklusser). 928 patienter blev randomiseret til en enkelt-dosis pegfilgrastim eller placebo cirka 24 timer (dag 2) efter kemoterapi i hver cyklus. Forekomsten af febril neutropeni var lavere hos de patienter, der blev randomiseret til pegfilgrastim, end hos de patienter, der fik placebo (1 % vs. 17 %, p < 0,001). Forekomsten af hospitalsindlæggelser og brug af intravenøse antiinfektiva i forbindelse med klinisk diagnosticeret febril neutropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen end i placebogruppen (1 % vs. 14 %, p < 0,001; og 2 % vs. 10 %, p < 0,001).

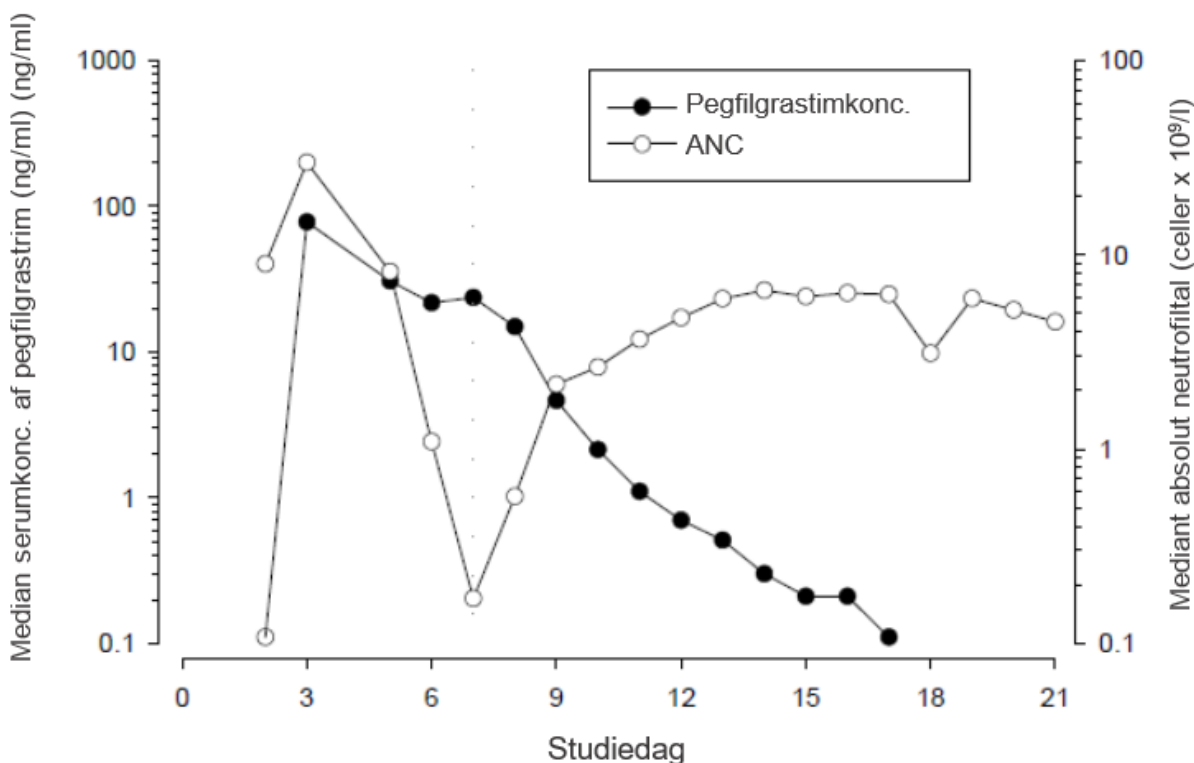
I et lille (n = 83) randomiseret, dobbelt-blindet studie med patienter, der fik kemoterapi for *de novo* akut myeloid leukæmi, blev der lavet en sammenligning af pegfilgrastim (enkelt-dosis på 6 mg) og filgrastim administreret i forbindelse med induktionskemoterapi. Mediantiden til restitution efter svær neutropeni blev estimeret til 22 dage i begge behandlingsgrupper. Udfaldet på lang sigt blev ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

I et ublindt, randomiseret fase II-multicenterforsøg (n = 37), hvor pædiatriske patienter med sarkom fik 100 µg/kg pegfilgrastim efter kemoterapicyklus 1 med vincristin, doxorubicin og cyclophosphamid ((VAdriaC/IE) blev der set en længere varighed af svær neutropeni (neutrofiler < 0,5 × 10⁹ / l) hos små børn i alderen 0-5 år (8,9 dage) end hos større børn i alderen 6-11 år og i alderen 12-21 år (hhv. 6 dage og 3,7 dage) og hos voksne. Der blev desuden set en højere forekomst af febril neutropeni hos mindre børn i alderen 0-5 år (75 %) end hos større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (hhv. 70 % og 33 %) og hos voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt subkutan dosis af pegfilgrastim nås den maksimale serumkoncentration af pegfilgrastim efter 16 til 120 timer, og der opretholdes serumkoncentrationer af pegfilgrastim i perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi. Eliminationen af pegfilgrastim er non-lineær med hensyn til dosis; pegfilgrastims serum-clearance falder i takt med, at dosis øges. Pegfilgrastim elimineres tilsyneladende via neutrofilmedieret clearance, som mættes ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearancemekanisme falder serumkoncentrationen af pegfilgrastim hurtigt ved neutrofil restitution (se figur 1).

Figur 1. Illustration af median serumkoncentration af pegfilgrastim og mediant absolut neutrofilital (ANC) hos patienter i kemoterapi efter en enkelt 6 mg-injektion



Som følge af den neutrofilmedierede clearance-mekanisme forventes nedsat nyre- eller leverfunktion ikke at påvirke pegfilgrastims farmakokinetik. I et ublindet enkeltdosisstudie (n = 31) havde diverse stadier af nedsat nyrefunktion, inklusive nyresygdom i slutstadiet, ingen indvirkning på pegfilgrastims farmakokinetik.

Ældre

Begrænsede data viser, at pegfilgrastims farmakokinetik er den samme hos ældre personer (> 65 år) som hos voksne.

Pædiatrisk population

Pegfilgrastims farmakokinetik blev undersøgt hos 37 pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 µg/kg pegfilgrastim efter afslutning af VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngste aldersgruppe (0-5 år) havde en højere gennemsnitlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) (± standardafgivelse) ($47,9 \pm 22,5$ µg·t/ml) end ældre børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (hhv. $22,0 \pm 13,1$ µg t/ml og $29,3 \pm 23,2$ µg t/ml) (se pkt. 5.1). Med undtagelse af den yngste aldersgruppe (0-5 år) var gennemsnitligt AUC hos pædiatriske patienter tilsyneladende det samme som hos voksne patienter med højrisiko-brystcancer på stadie II-IV, som fik 100 µg/kg pegfilgrastim efter afslutning af doxorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3. Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser viste de forventede farmakologiske virkninger, herunder øgede leukocytal, myeloid hyperplasi i knoglemarven, ekstramedullær hæmatopoiese og miltforstørrelse.

Der blev ikke set nogen bivirkninger hos afkommet fra drægtige rotter, som fik pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner forårsagede pegfilgrastim embryo-/føtotoksicitet (embryotab) ved

kumulative doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker, men ikke når de drægtige kaniner blev eksponeret for den anbefalede dosis til mennesker. I rottestudier blev det påvist, at pegfilgrastim kan krydse placenta. Rottestudier viste, at subkutant administreret pegfilgrastim ikke påvirkede reproduktionsevnen, fertiliteten, den østrale cyklus, antallet af dage mellem pardannelse og coitus eller den intrauterine overlevelse. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpestoffer

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

*Natriumacetat dannes ved at titrere koncentreret eddikesyre med natriumhydroxid.

6.2. Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, i særdeleshed natriumchloridopløsninger.

6.3. Opbevaringstid

3 år.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Grasustek kan udsættes for rumtemperatur (ikke over 30 °C) i en enkeltperiode på højst 72 timer. Hvis Grasustek efterlades ved rumtemperatur i mere end 72 timer, skal det bortskaffes.

Må ikke nedfryses. Utsigtet nedfrysning i en enkeltperiode på højst 24 timer påvirker ikke stabiliteten af Grasustek.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte (type I-glas) med prop af (butyl)gummi og kanyle af rustfrit stål med automatisk kanylesikring. Kanylen har et fleksibelt, rigidt kanylehylster.

Hver fylt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 1 fylt injektionssprøjte med automatisk kanylesikring (0,6 ml), der udleveres i en doseringspakke med én injektionssprøjte.

6.6. Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inden administration skal Grasustek-opløsningen gennemses for partikler. Opløsningen må kun indgives, hvis den er klar og farveløs.

Kraftig omrysten kan forårsage aggregation af pegfilgrastim, så det bliver biologisk inaktivt.

Lad den fyldte injektionssprøjte til manuel administration komme til stuetemperatur i 30 minutter, før du bruger sprøjten.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1375/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Sorbitol (E420), polysorbat 20, natriumacetat, vand til injektionsvæsker.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte med automatisk kanylesikring (0,6 ml).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Vigtigt: Læs indlægssedlen inden håndtering af den fyldte injektionssprøjte.

Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå kraftig omrysten.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1375/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Grasustek 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Juta Pharma GmbH

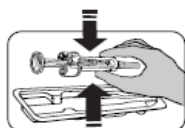
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



Vigtigt: Læs indlægssedlen inden håndtering af den fyldte injektionssprøjte.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,6 ml

6. ANDET

Juta Pharma GmbH

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Grasustek 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte pegfilgrastim

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.>

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grasustek
3. Sådan skal du bruge Grasustek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Grasustek er beregnet til brug hos voksne over 18 år.

Grasustek indeholder det aktive stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein, der bliver fremstillet ved hjælp af bioteknologi i en bakterie, der hedder *E.coli*. Det tilhører en gruppe proteiner, der kaldes for cytokiner, og minder meget om et naturligt protein (granulocytolonistimulerende faktor), som kroppen selv producerer.

Grasustek anvendes til at reducere varigheden af neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer) og forekomsten af febril neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer med feber), som kan skyldes brug af cytotoxisk kemoterapi (lægemidler, der ødelægger hurtigt voksende celler). Hvide blodlegemer er vigtige, fordi de hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner. Disse blodlegemer er meget følsomme over for virkningen af kemoterapi, som kan få antallet af disse blodlegemer til at falde. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, vil der eventuelt ikke være nok af dem tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og du kan have større risiko for at få en infektion.

Lægen har givet dig Grasustek for at få knoglemarven (en bestanddel i knoglerne, der producerer blodlegemer) til at producere flere hvide blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grasustek

Brug ikke Grasustek

- hvis du er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim, *E. coli*-deriverede proteiner eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Grasustek:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigtet (anafylaksi), rødme og blussen, hududslæt og hudområder med kløe.
- hvis du oplever hoste, feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan være tegn på akut lungevigt (ARDS).
- hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:
 - hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, vådedråtsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for ”kapillær-lækagesyndrom”, hvor blodet siver ud af de små blodkar og ud i kroppen (se afsnit 4).
- hvis du får smerter i øvre venstre del af maven eller skuldersmerter. Det kan være et tegn på problemer med milten (splenomegali).
- hvis du for nylig har haft en alvorlig lungebetændelse (pneumoni), væske i lungerne (lungeødem), betændelse i lungerne interstitiel lungesygdom) eller uregelmæssigheder på røntgenbilleder af brystet (lungeinfiltration).
- hvis du ved, at du har abnorme blodtal (f.eks. øget antal hvide blodlegemer eller anæmi) eller nedsat antal blodplader, som reducerer blodets størkningsevne (trombocytopeni). Lægen vil eventuelt holde dig under tættere kontrol.
- hvis du har seglcelleanæmi. Lægen vil eventuelt holde dig under tættere kontrol.
- er patient med bryst- eller lungekræft, da Grasustek i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi kan øge Deres risiko for en blodsygdom, som er et forstadium til kræft, og som kaldes myelodysplastisk syndrom (MDS), eller en form for blodkræft, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML). Symptomerne kan omfatte træthed, feber og tendens til blå mærker eller blødning.
- hvis du får pludselige tegn på allergi, såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse af ansigtet, læberne, tungen eller andre kropsdele, stakåndethed, pibende eller besværet vejrtrækning. Det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.
- hvis du har symptomer på aorta-betændelse (den store blodåre, der transporterer blod fra hjertet til kroppen), er dette sjældent rapporteret hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammatoriske markører. Fortæl din lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Lægen vil tage regelmæssige blod- og urinprøver, da Grasustek kan forårsage skade på de bittesmå filtre i nyrene (glomerulonefritis).

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af Grasustek. Hold op med at bruge Grasustek, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i afsnit 4.

Du bør tale med lægen om din risiko for at udvikle blodkræft. Hvis du udvikler eller har sandsynlighed for at udvikle blodkræft, bør du ikke bruge Grasustek, medmindre lægen anviser det.

Manglende virkning af pegfilgrastim

Hvis du oplever nedsat virkning, eller hvis virkningen ikke kan opretholdes, vil lægen undersøge hvorfor, herunder om du har udviklet antistoffer, som neutraliserer pegfilgrastims virkning.

Brug af anden medicin sammen med Grasustek

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin. Grasustek er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du

- er gravid eller ammer
- har mistanke om, at du er gravid
- planlægger at blive gravid.

Kontakt lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med Grasustek.

Medmindre lægen har anvist andet, skal du stoppe med at amme, hvis du bruger Grasustek.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pegfilgrastim påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Grasustek indeholder sorbitol (E420) og natrium

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. dosis på 6 mg, svarende til 50 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 6 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Grasustek

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den anbefalede dosis er én subkutan injektion (indsprøjtning under huden) af 6 mg ved hjælp af den fyldte injektionssprøjte. Dosen bør indgives mindst 24 timer efter din sidste dosis kemoterapi i slutningen af hver kemoterapicyklus.

Selvinjektion af Grasustek

Lægen kan vurdere, at det er mere belejligt for dig, hvis du giver dig selv injektionerne med Grasustek. Lægen eller sundhedspersonalet vil vise dig, hvordan du giver dig selv en injektion. Du må ikke forsøge at indsprøjte lægemidlet selv, hvis du ikke er blevet oplært i det.

Du finder en vejledning i selvinjektion af Grasustek sidst i denne indlægsseddel.

Du må ikke omryste Grasustek kraftigt, da det kan påvirke lægemidlets virkning.

Hvis du har brugt for meget Grasustek

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har taget for meget Grasustek.

Hvis du har glemt at bruge Grasustek

Hvis du har glemt en dosis Grasustek, skal du kontakte lægen for at spørge, hvornår du skal tage den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikles som regel hurtigt.

Det kan være symptomer på en ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) tilstand, der kaldes for ”kapillærlækagesyndrom”, hvor blodet siver ud af de små blodkar og ud i kroppen, hvilket kræver omgående lægebehandling.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- knoglesmerter. Lægen vil fortælle dig, hvad du kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- smerte på injektionsstedet.
- generel ømhed og smerter i led og muskler.
- visse forandringer i blodet kan forekomme, men de vil blive opdaget i forbindelse med de rutinemæssige blodprøver. Antallet af hvide blodlegemer kan blive højt i en kort periode. Antallet af blodplader kan blive lavt, hvilket kan forårsage blå mærker.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- allergiske reaktioner, herunder rødme og blussen, hududslæt og hævede hudområder med kløe.
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigtet).
- miltforstørrelse.
- sprængning af milten. Sprængning af milten har i nogle tilfælde medført døden. Det er vigtigt, at du kontakter lægen med det samme, hvis du får smerter i øvre venstre side af maven eller smerter i venstre skulder, da det kan være tegn på miltproblemer.
- vejrtrækningsproblemer. Kontakt lægen, hvis du får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær.
- Sweets syndrom (blommefarvede, hævede, smertefulde læsioner på arme og ben og undertiden i ansigtet og på halsen, ledsaget af feber) er set, men andre faktorer kan være medvirkende.
- kutan vaskulitis (betændelse i blodkarrene i huden).
- beskadigelse af de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).
- rødme på injektionsstedet.
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- blodsygdomme (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akut myeloid leukæmi [AML]).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- betændelse i aorta (den store blodåre, der transporterer blod fra hjertet til kroppen), se punkt 2.
- blødning fra lungerne (pulmonal hæmoragi)
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan vise sig som rødlige pletter, der ligner målskiver eller cirkler og ofte har blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, øjnene eller på kønsorganerne, og som eventuelt starter med feber eller influenzalignende symptomer. Hold op med at bruge Grasustek, hvis du udvikler disse symptomer, og søg øjeblikkeligt lægehjælp eller kontakt din læge. Se også afsnit 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på sprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Du kan tage Grasustek ud af køleskabet og opbevare det ved rumtemperatur (ikke over 30 °C) i højst 3 dage. Når sprøjten er taget ud af køleskabet og har opnået rumtemperatur (ikke over 30 °C), skal den enten anvendes inden for 3 dage eller bortskaffes.

Må ikke nedfryses. Grasustek kan anvendes, hvis det ved en fejl er blevet nedfrosset i en enkelt periode på højst 24 timer.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Grasustek indeholder:

- Aktivt stof: pegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker (se punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Grasustek er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte af glas med påsat kanyle af rustfrit stål og kanylehætte. Injektionssprøjterne har en automatisk kanylesikring.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.,
Praha1-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

Suomi/Finland

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

България

Zentiva, k.s.
86, Bulgaria Blvd.
Sofia 1680, Bulgaria
Тел: + 359 2 805 72 08

Ísland

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

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Tel: + 48 22 375 92 000

Österreich

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

Slovenská republika

EGIS Slovakia spol. s r.o.,
Prievozska 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

Lietuva

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

Latvija

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

Slovenija

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

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

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

France

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

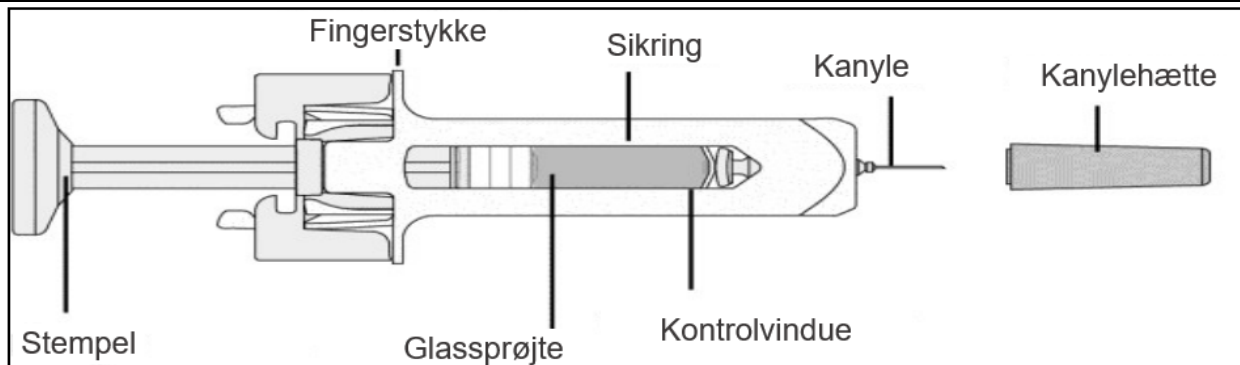
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Brugsanvisning:

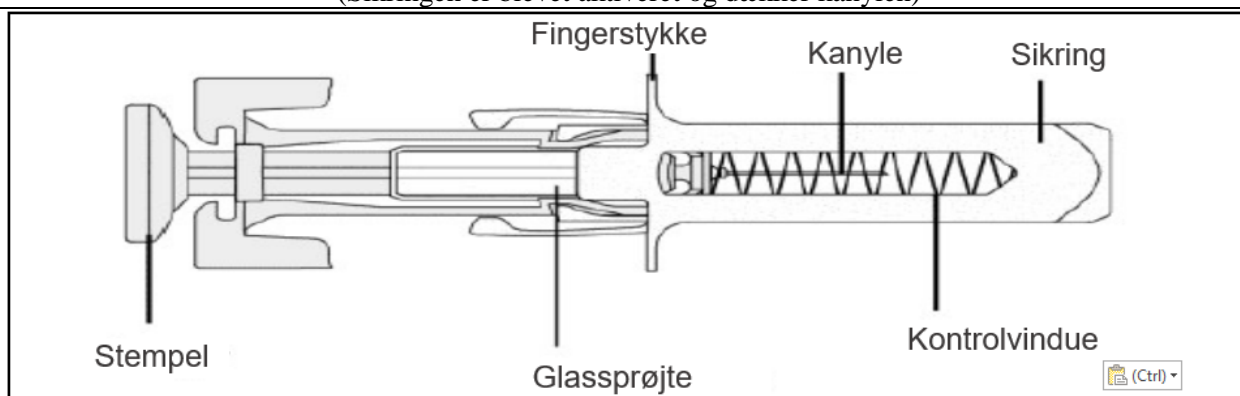
Oversigt over dele:

Injektionsprøjte inden administration



Advarsel: Undgå kontakt med stemplet og kanylen i forbindelse med klargøring af injektionsprøjten. Sikkerhedsanordningen bliver normalt aktiveret, når stemplet bliver trykket ned på injektionsprøjten.

Injektionsprøjte efter administration
(Sikringen er blevet aktiveret og dækker kanylen)



Vigtigt!

Inden du bruger en Grasustek fyldt injektionssprøjte med automatisk kanylesikring, skal du læse disse vigtige oplysninger:

- Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv en injektion, hvis du ikke er blevet oplært i det af lægen eller sundhedspersonalet.
- Grasustek gives som en injektion i vævet lige under huden (subkutan anvendelse).
- ✘ Tag **ikke** den grå kanylehætte af den fyldte injektionssprøjte, før du er klar til at gennemføre injektionen.
- ✘ Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den er blevet tabt på en hård overflade. Brug en ny-fyldt injektionssprøjte, og kontakt lægen eller sundhedspersonalet.
- ✘ Forsøg **ikke** at aktivere den fyldte injektionssprøjte før injektionen.
- ✘ Forsøg **ikke** at fjerne den gennemsigtige kanylesikring fra den fyldte injektionssprøjte.
- ✘ Forsøg ikke at fjerne den aftagelige etiket på sprøjtecyklinderen, inden du indgiver injektionen.

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har spørgsmål.

Trin 1: Klargøring af injektionssprøjten

- A. Tag bakken med den fyldte injektionssprøjte ud af pakningen, og find de ting, du skal bruge til injektionen, frem: alkoholservietter, en vatkugle eller et gazestykke, et plaster og en kanylebeholder (medfølger ikke).

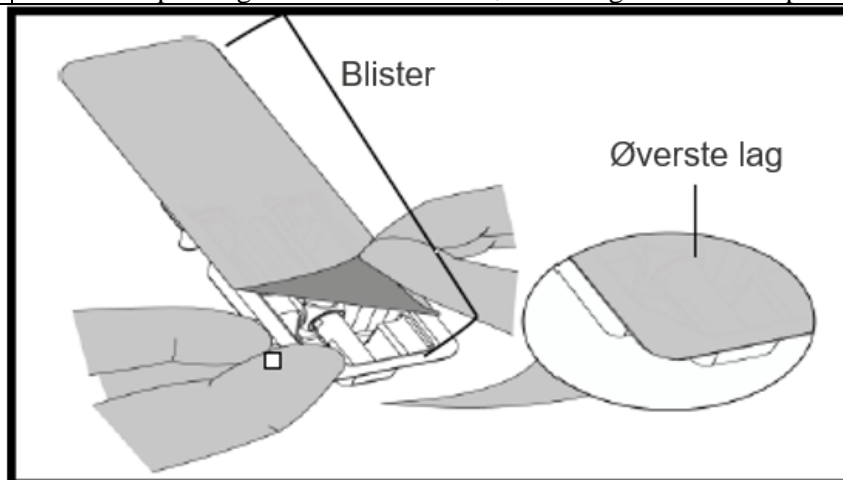
Injektionen bliver mere behagelig, hvis du efterlader den fyldte injektionssprøjte ved rumtemperatur i 30 minutter inden indgivelsen. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe.

Anbring den fyldte injektionssprøjte og de øvrige dele på en ren og veloplyst arbejdsflade.

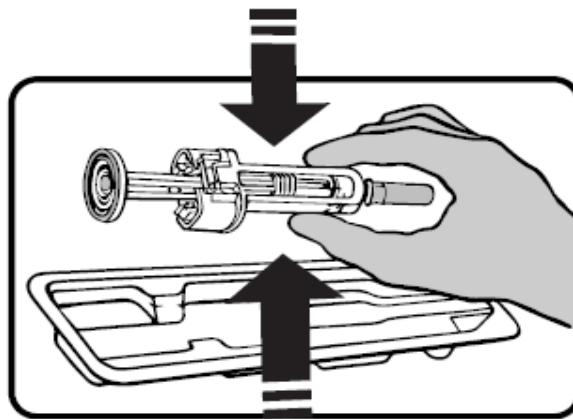
- ✘ Forsøg **ikke** at opvarme sprøjten ved hjælp af en varmekilde, f.eks. under varmt vand eller i mikrobølgeovnen.
- ✘ Efterlad **ikke** den fyldte sprøjte i direkte sollys.
- ✘ Omryst **ikke** den fyldte injektionssprøjte.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- B. Advarsel/forsigtighedsregel: Kontrollér, at der ikke er løse dele eller væske i pakken. Hvis du er i tvivl, skal du IKKE åbne pakken. Tag en anden pakke i stedet. Åbn blisterpakningen ved at trække det øverste lag helt af blisterpakningen, som vist.



- C. Advarsel/forsigtighedsregel: Løft IKKE sprøjten op ved stemplet eller kanylehætten. **Tag den fyldte injektionssprøjte ud af blisterpakningen, som vist.**



D. **Kontrollér medicinindholdet igennem kontrolvinduet på den fyldte injektionssprøjte.**

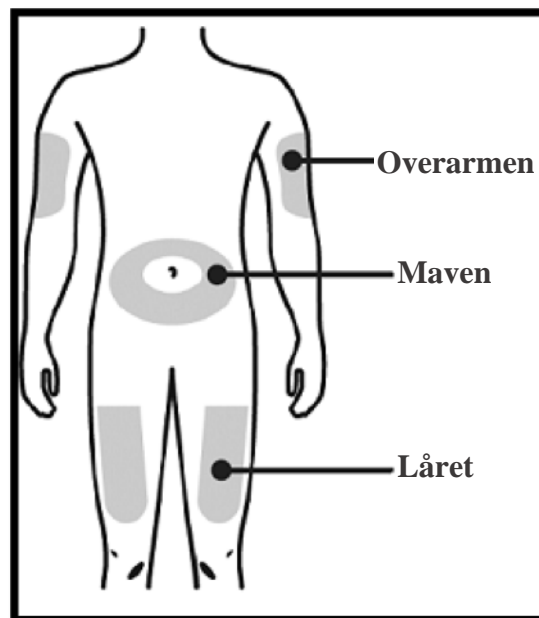
Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- Medicinen er uklar eller indeholder partikler. Det skal være en klar og farveløs væske.
- En eller flere dele er revnede eller itu.
- Den grå kanylehætte mangler eller ikke sidder ordentligt fast.
- Udløbsdatoen på etiketten er overskredet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

I alle ovenstående tilfælde skal du kontakte lægen eller sundhedspersonalet.

Trin 2: Klargøring af injektionsstedet

A. Vask hænderne grundigt. Klargør og rengør dit injektionssted.



Du kan bruge:

- Låret
- Maven, undtagen i en omkreds på ca. 5 cm omkring navlen.
- Ydersiden af overarmen (hvis en anden giver dig injektionen).

Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden tørre.

✘ Rør **ikke** injektionsstedet inden injektionen.

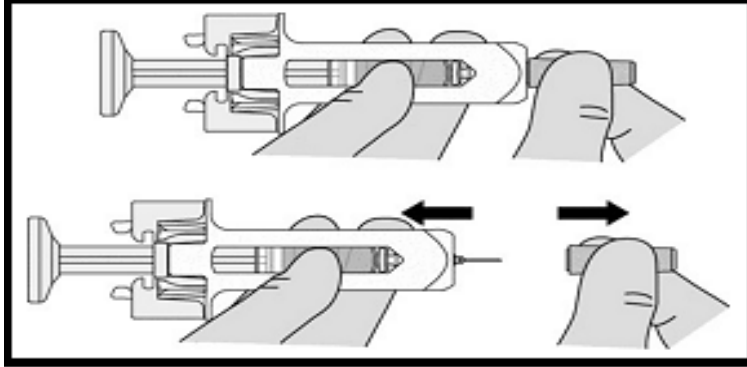


Giv **ikke** injektionen på områder, hvor huden er øm, rød eller hård eller har blå mærker. Undgå områder med ar eller strækmærker.

B.

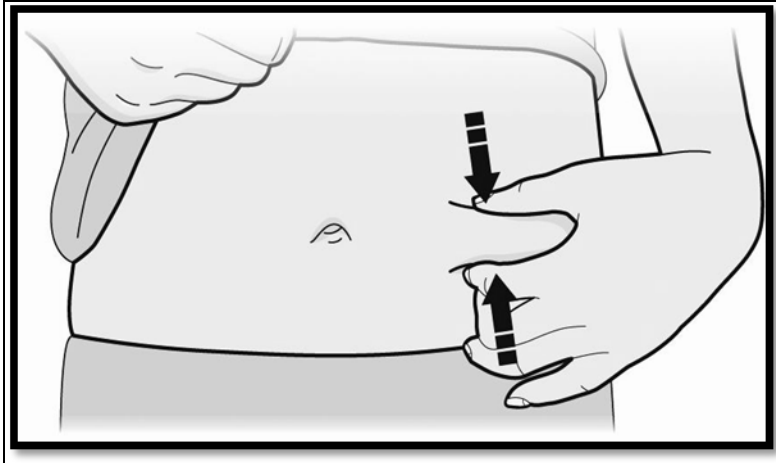
Advarsel/forsigtighedsregel: Drej **IKKE** på kanylehætten, og rør ikke ved kanylen eller stemplet.

Træk kanylehætten ret af, som vist, og håndter sprøjten ved sikringen for at undgå skader eller bøjning af kanylen.



C.

Klem fat om injektionsstedet for at danne en fast overflade.



Det er vigtigt, at du bliver ved at klemme fat om huden under injektionen.

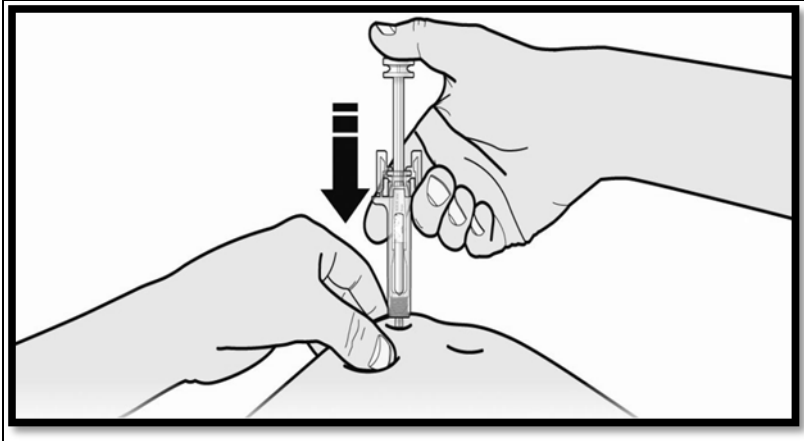
Trin 3: Injektion

A.

INDSÆT kanylen i huden.

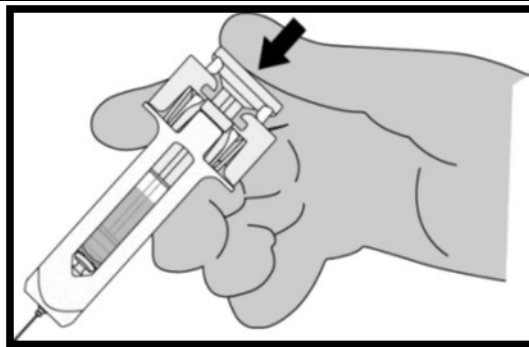
Grib fat ved fingerstykkerne, og tryk stemplet ned.

Tryk stemplet helt ned, til det ikke kan komme længere, så hele opløsningen bliver indgivet.

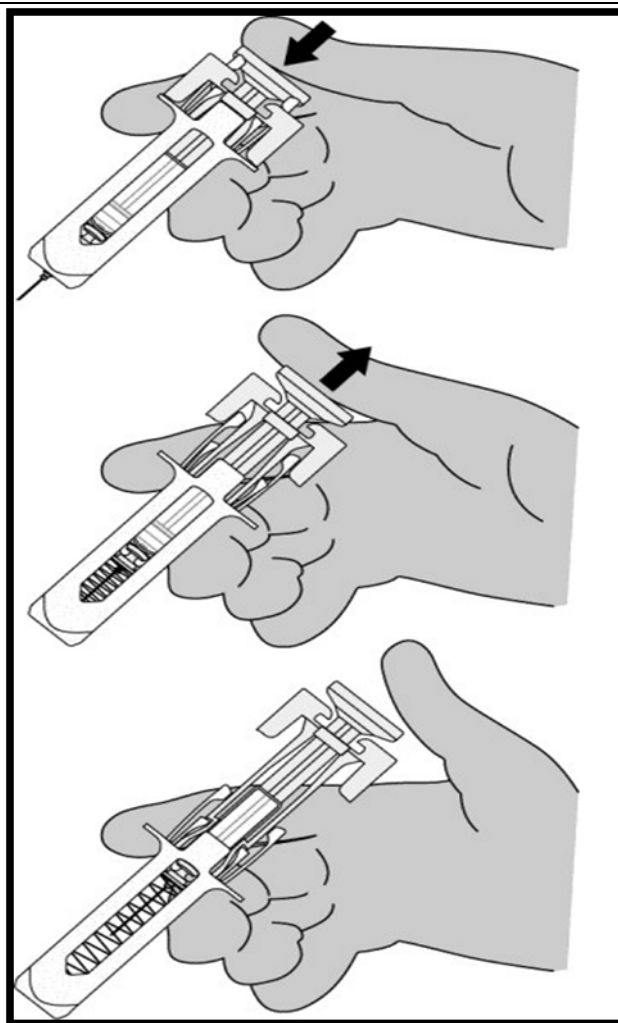


✘ Rør **ikke** injektionsstedet inden injektionen.

B. Hele dosen skal indgives for at aktivere sikringen.



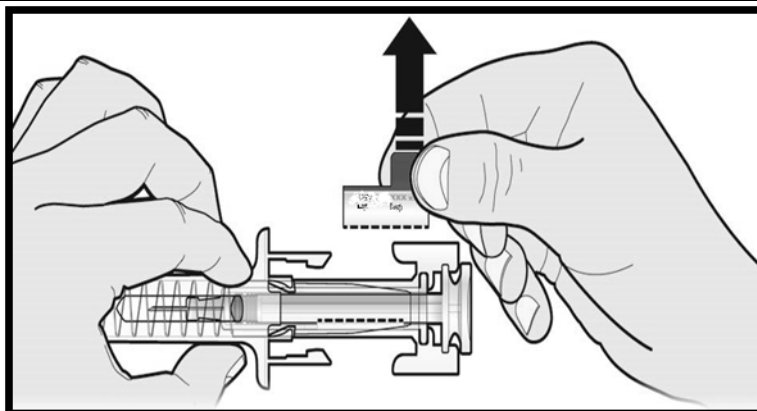
C. Følg en af følgende fremgangsmåder efter injektionen:
-Tag kanylen ud af injektionsstedet, og slip stemplet, indtil hele kanylen er dækket af sikringen.
-Slip stemplet, indtil kanylen er dækket, og fjern så sprøjten fra injektionsstedet.



Advarsel/forsigtighedsregel: Hvis sikringen ikke bliver aktiveret, eller hvis den kun bliver delvist aktiveret, skal du bortskaffe sprøjten uden at sætte kanylehætten på.

Til læger og sundhedspersonale

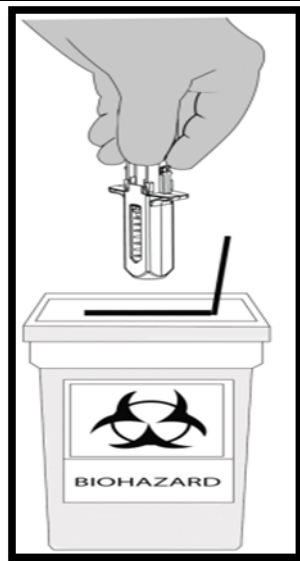
Lægemidlets handelsnavn skal registreres tydeligt i patientjournalen.



Drej på stemplet for at flytte etiketten til et sted, hvor du kan tage sprøjteetiketten af.

Trin 4: Afslutning

A.	Bortskaf omgående den brugte medicin i en kanylebeholder, eller som anvist af lægen eller sundhedspersonalet.
-----------	---



Medicin skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester for at beskytte miljøet.

Opbevar injektionssprøjten og kanylebeholderen utilgængeligt for børn.

- ✘ Den fyldte injektionssprøjte må **ikke** genbruges.
- ✘ Fyldte injektionssprøjter må **ikke** genanvendes eller smides i skraldespanden.

B.	Kontrollér injektionsstedet.
-----------	------------------------------

Tryk en vatkugle eller et stykke gaze mod injektionsstedet, hvis der er blod. Gnid **ikke** på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.