

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grasustek 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injektionsvätska, lösning. Koncentrationen är 10 mg/ml baserat på enbart protein**.

*Framställt i *Escherichia coli*-celler med hjälp av rekombinant DNA-teknologi följt av konjugation med polyetylenglykol (PEG).

** Koncentrationen är 20 mg/ml om PEG-delen av molekylerna inkluderas.

Styrkan hos den här produkten ska inte jämföras med styrkan hos ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska grupp. Se avsnitt 5.1 för mer information.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg sorbitol (E420) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med pegfilgrastim ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet inom onkologi och/eller hematologi.

Dosering

En dos av 6 mg (en förfylld spruta) pegfilgrastim rekommenderas för varje kemoterapicykel och den ska ges minst 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med kronisk njursvikt.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Grasustek injiceras subkutan. Injektionen ska ges i låret, buken eller överarmen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Begränsade kliniska data talar för en jämförbar effekt avseende återhämtningstid från svår neutropeni mellan pegfilgrastim och filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloisk leukemi (se avsnitt 5.1). De långsiktiga effekterna av pegfilgrastim har emellertid inte fastställts vid akut myeloisk leukemi och det bör därför användas med försiktighet hos den här patientpopulationen.

Granulocytolonistimulerande faktor kan främja tillväxt av myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter med myelodysplastiskt syndrom, kronisk myeloisk leukemi och sekundär akut myeloisk leukemi (AML) och det bör därför inte användas till sådana patienter. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformation av kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Säkerhet och effekt vid administrering av pegfilgrastim till patienter med *de novo* AML som är < 55 år med cytogenetik t(15;17) har inte fastställts.

Allmänt

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter som får högdos-kemoterapi. Detta läkemedel bör inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större (se avsnitt 4.8).

Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion tillsammans med ett ökat neutrofilantal kan vara begynnande tecken på andnödssyndrom hos vuxna (ARDS). Under sådana omständigheter bör läkaren avgöra om behandlingen med pegfilgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges (se avsnitt 4.8).

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim och pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av granulocytolonistimulerande faktor och kännetecknas av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas enligt sedvanliga rutiner, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

Allmänna asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur, inklusive några dödliga fall, har rapporterats efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek ska därför monitoreras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnosen mjältruftur bör övervägas hos patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid vänster skulderbladsspets.

Trombocytopeni och anemi

Behandling med pegfilgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi eftersom myelosuppressiv fulldos-kemoterapi fortgår enligt föreskrivet doseringsschema. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet ska iaktas vid administrering av cytostatika, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

Sicklecellanemi

Sicklecellkris har associerats med behandling av pegfilgrastim hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (se avsnitt 4.8). Läkare ska därför iaktta försiktighet när pegfilgrastim förskrivs till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi och noggrann monitorering av lämpliga kliniska parametrar och laboratorievärden ska ske. Dessutom bör man vara uppmärksam på ett möjligt samband mellan detta läkemedel och mjältförstoring samt vaso-ocklusiv kris.

Leukocytos

Leukocytantal som är lika med eller större än $100 \times 10^9/l$ har observerats hos färre än 1 % av patienterna som behandlats med pegfilgrastim. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. En sådan ökning av antalet leukocyter är övergående och observeras vanligen 24-48 timmar efter administrering och är förenligt med läkemedlets farmakodynamiska effekter. Med tanke på de kliniska effekterna och risken för leukocytos bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Om leukocytantalet är högre än $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir, ska detta läkemedel sättas ut omedelbart.

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, i samband med den inledande eller de efterföljande behandlingarna har rapporterats hos patienter som har behandlats med pegfilgrastim. Behandlingen med pegfilgrastim ska sättas ut permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Pegfilgrastim ska inte ges till patienter som tidigare har uppvisat överkänslighet mot pegfilgrastim eller filgrastim. Om en allvarlig allergisk reaktion uppträder ska lämplig behandling ges och patienten kontrolleras med täta mellanrum under flera dagar.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats som ”sällsynt” vid behandling med pegfilgrastim. Om patienten har utvecklat SJS vid användning av pegfilgrastim får behandling med pegfilgrastim aldrig återupptas hos denna patient.

Immunogenicitet

Som för alla proteiner som används terapeutiskt föreligger en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbyggande mot pegfilgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer så som förväntas med alla biologiska medel, men de har för närvarande inte förknippats med någon neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen omfattade feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF (se avsnitt 4.8).

Övriga varningar

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim för mobilisering av blodets stamceller har inte adekvat utvärderats hos patienter eller friska donatorer.

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående positiva fynd på skelettröntgen. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av skelettröntgen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol i varje 6 mg dos vilket motsvarar 50 mg/ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av snabbt delande myeloiska cellers potentiella känslighet för cytotoxisk kemoterapi ska pegfilgrastim administreras minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniska prövningar har pegfilgrastim administrerats på ett säkert sätt 14 dagar före kemoterapi. Samtidig användning av pegfilgrastim med något kemoterapeutikum har inte utvärderats hos patienter. I djurmodeller har samtidig administrering av pegfilgrastim och 5-fluorouracil (5-FU) eller andra antimetaboliter visat sig potentiellt myelosuppressiv.

Möjliga interaktioner med övriga hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte specifikt undersökts i kliniska prövningar.

Risken för interaktion med litium, som också främjar frisättning av neutrofiler, har inte specifikt undersökts. Det finns inget som tyder på att en sådan interaktion skulle vara skadlig.

Säkerhet och effekt för Grastek har inte utvärderats hos patienter som får fördröjd myelosuppressiv kemoterapi, t.ex. nitrosurea.

Specifika interaktions- eller metabolismstudier har inte utförts. Kliniska prövningar har dock inte visat någon interaktion mellan pegfilgrastim och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegfilgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Grasustek rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om pegfilgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Grasustek efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Pegfilgrastim påverkade inte reproduktionen eller fertiliteten hos råtthandar och -honor vid kumulativa veckodoser som var ungefär sex till nio gånger högre än den rekommenderade dosen till människa (baserat på kroppsytan) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var skelettsmärta (mycket vanlig $\geq 1/10$) och muskuloskeletal smärta (vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$). Skelettsmärtan var i regel mild till måttlig, övergående och kunde hos de flesta patienter kontrolleras med vanliga analgetika.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné, erytem, blodvallning (flushing) och hypotoni, uppträdde vid initial eller upprepad behandling med pegfilgrastim (mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, kan uppträda hos patienter som får pegfilgrastim (mindre vanliga) (se avsnitt 4.4).

Kapillär-läckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats som mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, hos cancerpatienter som behandlas med kemoterapi efter det att de fått granulocyt-kolonistimulerande faktor, se avsnitt 4.4 och stycket ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan.

Splenomegali, vanligen asymtomatisk, är mindre vanligt.

Mjältruatur, inklusive några fall med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanlig efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga pulmonella biverkningar, inklusive interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros, har rapporterats. Mindre vanliga fall har lett till andningssvikt eller ARDS, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Enstaka fall av sicklecellkris har rapporterats hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (mindre vanligt hos patienter med sicklecellanemi) (se avsnitt 4.4)

Biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och spontanrapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass enligt MedDRA -	Biverkning				
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni ¹ Leukocytos ¹	Sicklecellanemi ² Splenomegali ² Mjältruftur ²		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner Anafylaxi		
Metabolism och nutrition			Ökade mängder urinsyra		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ¹				
Blodkärl			Kapillärläckage-syndrom ¹	Aortit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnödssyndrom (ARDS) ² Pulmonella biverkningar (interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros), hemoptys	Pulmonell blödning	
Magtarm-kanalen	Illamående ¹				
Hud och subkutan vävnad			Sweets syndrom, (akut febril dermatos) ^{1,2} Kutan vaskulit ^{1,2}	Stevens-Johnsons syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelett-smärta	Muskuloskeletala smärta (myalgi, artralgi, smärta i armar och ben, ryggsmärta, muskuloskeletala smärta, nacksmärta)			
Njurar och urinvägar			Glomerulonefrit ²		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta vid injektionsstället ¹ Icke-kardiell bröstsmärta	Reaktioner vid injektionsstället ²		
Undersökningar			Förhöjning av laktatdehydrogenas och alkaliskt fosfat ¹ Övergående förhöjda värden vid		

			leverfunktionstest för ALAT eller ASAT ¹		
--	--	--	---	--	--

¹ Se stycket ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan.

² Denna biverkning har identifierats inom ramen för biverkningsrapportering efter godkännandet för försäljning men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar på vuxna. Frekvenskategorin har skattats med en statistisk beräkning baserad på 1576 patienter som fick pegfilgrastim i nio randomiserade kliniska prövningar.

Beskrivning av valda biverkningar

Mindre vanliga fall av Sweets syndrom har rapporterats, även om bakomliggande hematologiska maligniteter kan ha spelat en roll i några av fallen.

Mindre vanliga fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med pegfilgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får pegfilgrastim är inte känd.

Reaktioner vid injektionsstället, inklusive erytem vid injektionsstället (mindre vanliga) samt smärta vid injektionsstället (vanliga) har förekommit vid initial eller upprepad behandling med pegfilgrastim.

Vanliga fall av leukocytos (leukocytantal > 100 × 10⁹/l) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Reversibel, mild till måttlig förhöjning av urinsyra och alkalisk fosfatas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanliga. Reversibel, mild till måttlig förhöjning av laktatdehydrogenas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanligt hos patienter som fick pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi.

Illamående och huvudvärk var mycket vanliga hos patienter som fick kemoterapi.

Mindre vanliga förhöjda värden vid leverfunktionstester (LFT) av ALAT (alaninaminotransferas) eller ASAT (aspartataminotransferas) har observerats hos patienter efter behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. Dessa förhöjda värden är övergående och återgår till baseline.

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats.

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen i samband med användning av granulocytokolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Erfarenheten hos barn är begränsad. En högre frekvens av allvarliga biverkningar har observerats hos små barn i åldern 0-5 år (92 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (80 % respektive 67 %) och vuxna. Den vanligaste rapporterade biverkningen var skelettsmärta (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

4.9 Överdoser

Enskilda doser på 300 µg/kg har administrerats subkutant till ett begränsat antal friska frivilliga och patienter med icke-småcellig lungcancer utan att ge allvarliga biverkningar. Biverkningarna liknade de som observerades hos försökspersoner som fick lägre doser pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktor; ATC-kod: L03AA13.

Grasustek tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Human granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärgen. Pegfilgrastim är ett kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med en singel 20 kDa polyetylenglykolekyl (PEG). Pegfilgrastim är en form av filgrastim med längre duration på grund av reducerad renal clearance. Pegfilgrastim och filgrastim har identiska verkningsmekanismer och denna ger upphov till en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering. En mindre ökning kan även ses av monocytter och/eller lymfocyter. Liksom med filgrastim visar de neutrofiler som produceras i samband med behandling med pegfilgrastim normal eller förbättrad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. I likhet med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller. G-CSF kan aktivera tillväxt av myeloida celler, även maligna celler, *in vitro* och liknande effekt kan också ses hos vissa ickemyeloida cellinjer *in vitro*.

I två randomiserade dubbelblinda pivotala studier hos patienter med bröstcancer i högrisk stadium II-IV som behandlades med myelosuppressiv kemoterapi bestående av doxorubicin och docetaxel minskade pegfilgrastim, givet som en enkeldos per kemoterapicykel, durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni på liknande sätt som iaktogs vid daglig administrering av filgrastim (i median 11 dagliga administreringar). I frånvaro av tillväxtfaktorstöd har denna behandling rapporterats resultera i neutropeni av grad 4 med en medelduration på 5 till 7 dagar och en incidens av febril neutropeni på 30-40 %. I en studie (n = 157) i vilken man använde en fastställd dos av 6 mg pegfilgrastim var medelduration av neutropeni av grad 4 1,8 dagar i pegfilgrastimgruppen jämfört med 1,6 dagar i filgrastimgruppen (skillnad 0,23 dagar, 95 % KI -0,15, 0,63). I hela studien var förekomsten av febril neutropeni hos pegfilgrastimbehandlade patienter 13 % jämfört med 20 % hos patienter behandlade med filgrastim (skillnad 7 %, 95 % KI av -19 %, 5 %). I en andra studie (n = 310) i vilken dos justerats efter kroppsvikt (100 µg/kg) var medelduration av neutropeni av grad 4 i pegfilgrastimgruppen 1,7 dagar jämfört med 1,8 dagar i filgrastimgruppen (skillnad 0,03 dagar, 95 % KI -0,36, 0,30).

Den totala förekomsten av febril neutropeni var 9 % hos patienterna behandlade med pegfilgrastim och 18 % hos patienter behandlade med filgrastim (skillnad 9 %, 95 % KI av -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollerad, dubbelblind studie på patienter med bröstcancer utvärderades effekten av pegfilgrastim på incidensen av febril neutropeni efter administrering av kemoterapiregimen relaterad till en förekomst av febril neutropeni på 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka under 4 cykler). 928 patienter randomiserades till antingen en enkeldos pegfilgrastim eller placebo ungefär 24 timmar (dag 2) efter kemoterapi i varje cykel. Incidensen av febril neutropeni var lägre hos patienter som randomiserades till pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 17 %, p < 0,001). Incidensen av sjukhusinläggningar och intravenös tillförsel av medel mot infektioner relaterad till en klinisk diagnos av febril neutropeni var lägre i gruppen som fick pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 14 %, p < 0,001 och 2% mot 10 %, p < 0,001).

I en liten (n = 83), randomiserad, dubbelblind fas II-studie på patienter som fick kemoterapi för *de novo* akut myeloisk leukemi, jämfördes pegfilgrastim (enkeldos om 6 mg) med filgrastim som administrerades under induktionskemoterapi. Mediantiden för återhämtning från svår neutropeni uppskattades till 22 dagar i båda behandlingsgrupperna. Långsiktiga resultat har inte studerats (se avsnitt 4.4).

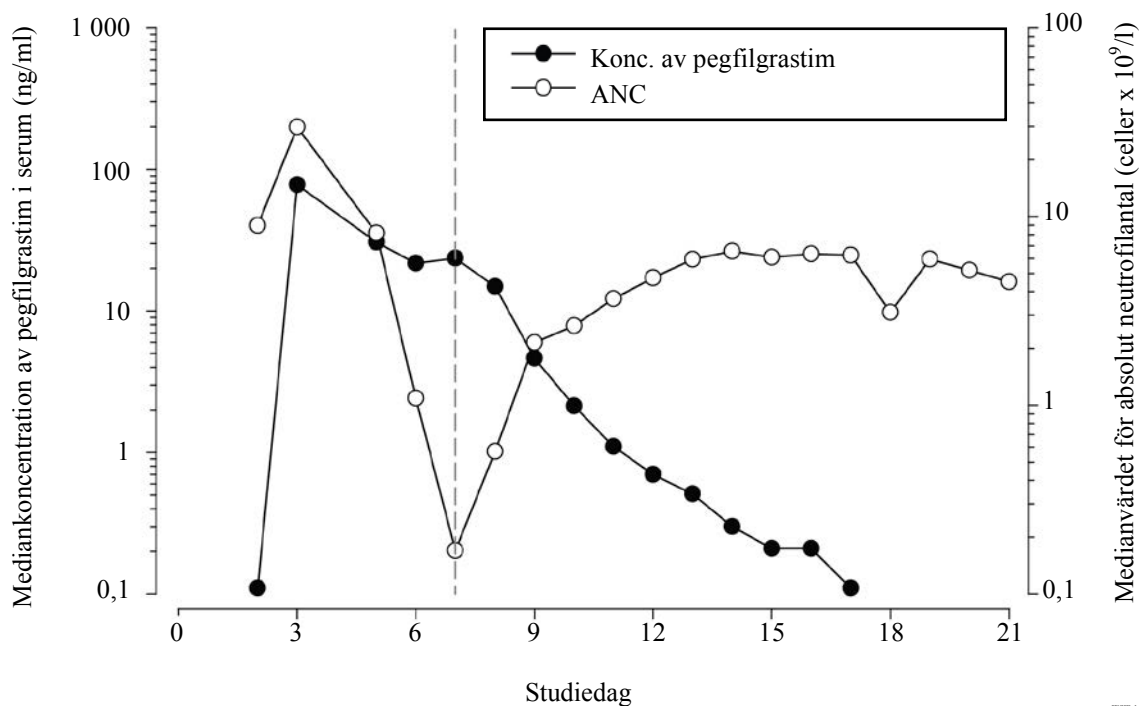
I en fas II (n = 37) randomiserad, öppen multicenterstudie på barn med sarkom som fick 100 µg/kg pegfilgrastim efter kemoterapicykel 1 med vinkristin, doxorubicin och cyklofosamid (VAdriaC/IE)

observerades en längre duration av svår neutropeni (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9$) hos små barn i åldern 0-5 år (8,9 dagar) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (6 respektive 3,7 dagar) och vuxna. Dessutom observerades en högre incidens av febril neutropeni hos små barn i åldern 0-5 år (75 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (70 % respektive 33 %) och vuxna (se avsnitt 4.8 och 5.2).

5.2. Farmakinetiska egenskaper

Efter en subkutan engångsdos av pegfilgrastim uppnås maximal serumkoncentration av pegfilgrastim vid 16-120 timmar efter dosering, och serumkoncentrationen av pegfilgrastim bibehålls under neutropeniperioden efter myelosuppressiv kemoterapi. Eliminering av pegfilgrastim är icke-linjär i förhållande till dosen och pegfilgrastims serumclearance minskar med ökande dos. Pegfilgrastim verkar elimineras huvudsakligen genom neutrofilmedierad clearance, som blir mättad vid högre doser. I överensstämmelse med en självreglerande clearancemekanism, minskar pegfilgrastimkoncentrationen i serum snabbt när neutrofilantalet börjar stiga igen (se figur 1).

Figur 1. Profilen för mediankoncentrationen av pegfilgrastim i serum och medianvärdet för absolut neutrofilantal (ANC) i kemoterapibehandlade patienter efter en engångsinjektion om 6 mg



På grund av neutrofilmedierad clearancemekanism är det inte troligt att farmakokinetiken för pegfilgrastim påverkas av njur- eller leversvikt. I en öppen enkeldosstudie (n = 31) hade olika grader av nedsatt njurfunktion, inklusive kronisk njursvikt, ingen effekt på farmakokinetiken för pegfilgrastim.

Äldre

Begränsat med data tyder på att farmakokinetiken för pegfilgrastim är densamma hos äldre patienter (> 65 år) som hos vuxna.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för pegfilgrastim undersöktes hos 37 barn med sarkom som fick 100 µg/kg pegfilgrastim efter avslutad VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngsta åldersgruppen (0-5 år) hade en högre genomsnittlig exponering för pegfilgrastim (AUC) (\pm standardavvikelse) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g} \times \text{tim/ml}$) än äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g} \times \text{tim/ml}$ respektive $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g} \times \text{tim}$) (se avsnitt 5.1). Med undantag av den yngsta åldersgruppen (0-5 år) tycktes den genomsnittliga exponeringen för pegfilgrastim (AUC) hos barn vara likartad den hos vuxna patienter med högrisk bröstcancer i stadium II-IV som fick 100 mg/kg pegfilgrastim efter avslutad behandling med doxorubicin/docetaxel (se avsnitt 4.8 och 5.1).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter såsom ökat leukocytantal, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoes och mjältförstoring.

Inga skadliga effekter observerades hos avkomman till dräktiga råttor som fått pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner har pegfilgrastim visat sig ha orsaka embryonal/fetal toxicitet (embryoförlust) vid kumulativa doser som är ungefär fyra gånger högre än den rekommenderade dosen till människa. Detta observerades inte när dräktiga kaniner exponerades för dosen som rekommenderas till människa. Råttstudier har visat att pegfilgrastim kan passera placentan. Djurstudier i råttor har visat att reproduktion, fertilitet, östruscykel, dagar mellan parning och kopulering samt överlevnad i livmodern inte påverkas av subkutant administrerat pegfilgrastim. Relevansen av dessa resultat för människor är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

*Natriumacetat bildas vid titrering av koncentrerad ättiksyra med natriumhydroxid.

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, särskilt inte med natriumkloridlösningar.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Grasustek kan vid ett tillfälle exponeras för rumstemperatur (vid högst 30 °C) i maximalt 72 timmar. Grasustek som har fått stå i rumstemperatur mer än 72 timmar ska kasseras.

Får ej frysas. Oavsiktlig exponering för frystemperatur vid ett tillfälle som är kortare än 24 timmar har ingen negativ inverkan på Grasusteks stabilitet.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (typ I-glas), med en (butyl-)gummipropp och en rostfri nål med ett automatiskt stickskydd. Nålen har en flexibel, styv nålhylsa.

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackning med en förfylld spruta med automatiskt stickskydd (0,6 ml) levereras i en dispenserförpackning innehållande en spruta.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska lösningen med Grasustek okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast en lösning som är klar och färglös skall injiceras.

Kraftig omskakning av pegfilgrastim kan leda till klumpbildning och göra lösningen biologiskt inaktiv.

Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur innan injicering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1375/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL SPRUTA I BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grasustek 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
pegfilgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sorbitol (E420), polysorbat 20, natriumacetat, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd (0,6 ml).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Viktigt: Läs bipacksedeln innan du använder den förfyllda sprutan.

För subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik kraftig omskakning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1375/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Grasustek 6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TILL SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grasustek 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
pegfilgrastim

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Juta Pharma GmbH

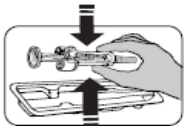
3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT



Viktigt: Läs bipacksedeln innan du använder den förfyllda sprutan.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL SPRUTA I BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Juta Pharma GmbH

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Grasustek 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta pegfilgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Grasustek är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Grasustek
3. Hur du använder Grasustek
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Grasustek ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Grasustek är och vad det används för

Grasustek är avsett för användning av vuxna från 18 års ålder.

Grasustek innehåller den aktiva substansen pegfilgrastim. Pegfilgrastim är ett protein som med hjälp av bioteknik produceras i en bakterie som kallas *E. coli*. Det tillhör en grupp proteiner som kallas cytokiner och det är mycket likt ett naturligt protein (granulocyt-kolonistimulerande faktor) som produceras i kroppen.

Grasustek används för att förkorta tiden av neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) och förekomsten av febril neutropeni (lågt antal vita blodkroppar med samtidig feber) som kan bero på användningen av cytotoxisk kemoterapi (läkemedel som förstör snabbt växande celler). De vita blodkropparna är viktiga, eftersom de hjälper din kropp att bekämpa infektioner. Dessa blodkroppar är mycket känsliga för kemoterapi och denna behandling kan leda till att deras antal minskar i kroppen. Om antalet vita blodkroppar sjunker till en låg nivå finns det kanske inte tillräckligt många kvar i kroppen för att bekämpa bakterier och då kan du bli mer mottaglig för infektioner.

Din läkare har gett dig Grasustek för att hjälpa din benmärg (den del i skelettet där blodkroppar bildas) att bilda fler vita blodkroppar som hjälper din kropp att bekämpa infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Grasustek

Använd inte Grasustek

- om du är allergisk mot pegfilgrastim, filgrastim, proteiner härledda från *E. coli* eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Grasustek:

- om du drabbas av en allergisk reaktion, vilket kan yttra sig som en svaghetskänsla, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), rodnad och vallningar, utslag och hudområden med klåda
- om du har hosta, feber och andningssvårigheter. Detta kan vara tecken på akut andnödssyndrom
- om du drabbas av en eller flera av följande biverkningar:
 - svullnad, vilket kan bero på att du kissar mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, allmän trötthetskänsla. Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas kapillär-läckagesyndrom, vilket gör att blod läcker ut från de små blodkärlen (se avsnitt 4)
- om du drabbas av smärta i övre delen av buken på vänster sida eller vänster skulderbladsspets. Detta kan vara ett tecken på mjältproblem (splenomegali)
- om du nyligen har haft en allvarlig lunginfektion (pneumoni), vätska i lungorna (lungödem), inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom) eller avvikande resultat vid bröst-röntgen (lunginfiltration)
- om du vet att du har förändrat antal blodkroppar (t.ex. ökat antal vita blodkroppar eller anemi) eller minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levera sig (trombocytopeni). Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt
- om du har sicklecellanemi. Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt
- om du drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnad i ansiktet, läppar, tungan eller andra delar av kroppen, andfäddhet, väsande andning eller andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en svår allergisk reaktion.

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Du kommer regelbundet att få lämna blod- och urinprover eftersom Grasustek kan skada de små filtren i dina njurar (glomerulonefrit).

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats vid användning av Grasustek. Sluta använda Grasustek och uppsök omedelbart vård om du upplever något av symtomen som beskrivs i avsnitt 4.

Tala med läkaren om risken för att drabbas av blodcancer. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Grasustek, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Försämrat behandlingssvar med pegfilgrastim

Om du slutar att svara på behandlingen med pegfilgrastim eller om behandlingssvaret avtar, kommer läkaren att undersöka orsakerna till detta. Din läkare kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar pegfilgrastims aktivitet.

Andra läkemedel och Grasustek

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Grasustek har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du är gravid
- planerar att skaffa barn.

Om du blir gravid under tiden som du behandlas med Grasustek ska du tala med din läkare.

Om du inte får andra anvisningar av läkaren måste du sluta amma om du använder Grasustek.

Körförmåga och användning av maskiner

Grasustek har ingen eller försumbar effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

Grasustek innehåller sorbitol (E420) och natrium

Detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol i varje 6 mg-dos vilket motsvarar 50 mg/ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Grasustek

Använd alltid Grasustek enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är en 6 mg subkutan injektion (injektion under huden) med en förfylld spruta. Dosen bör ges minst 24 timmar efter din sista dos av kemoterapi i slutet av varje kemoterapicykel.

Hur du ger dig själv injektionen med Grasustek

Läkaren kan besluta att det bästa för dig är att själv injicera Grasustek. Läkaren eller sjuksköterskan visar hur du ger dig själv injektioner. Försök inte att själv injicera om läkaren eller sköterskan inte har visat dig hur du ska göra.

Mer information om hur du ger dig själv injektioner med Grasustek finns i slutet av denna bipacksedel.

Skaka inte Grasustek kraftigt eftersom detta kan påverka dess effekt.

Om du har använt för stor mängd av Grasustek

Om du har använt för stor mängd av Grasustek, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att ta Grasustek

Om du har glömt en dos Grasustek, kontakta läkaren för att diskutera när du bör injicera nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon eller några av följande biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare:

- svullnad (vilket kan bero på att du kissar mer sällan än vanligt), andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett mindre vanligt tillstånd (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- skelettsmärta. Din läkare kan rekommendera vad du kan ta för att lindra skelettsmärtan.

- huvudvärk och illamående.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- smärta vid injektionsstället
- allmän led- och muskelvärk
- vissa förändringar av blodvärden kan förekomma, men dessa upptäcks vid rutinmässiga blodprover. Antalet vita blodkroppar kan komma att öka under en begränsad tidsperiod. Antalet trombocyter kan minska vilket kan leda till blåmärken.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- allergiliknande reaktioner, inklusive rodnad och blodvallning, hudutslag och upphöjda kliande hudområden
- allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi (svaghetskänsla, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet)
- ökad mjältstorlek
- mjältbristning. Vissa fall av mjältbristning var dödliga. Det är viktigt att du omedelbart kontaktar din läkare om du får smärta i övre vänstra sidan av buken eller uppemot vänster skuldra, eftersom detta kan tyda på problem med mjälten
- andningsproblem. Om du har hosta, feber och andningssvårigheter kontakta din läkare
- Sweets syndrom (plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma förändringar på armar och ben och ibland i ansikte och på hals med feber) har förekommit, men andra faktorer kan ha betydelse
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- skador på de små filtren i dina njurar (glomerulonefrit)
- rodnad vid injektionsstället
- blodiga upphostningar (hemoptys)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- inflammation i aortan (det stora blodkärlet som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.
- blödning från lungorna
- Stevens-Johnsons syndrom kan börja som rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten. Även hudfjällning och sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen kan förekomma. Dessa reaktioner föregås ofta av feber och influensaliknande symtom. Om du utvecklar några av dessa symtom ska du sluta använda Grasustek och omedelbart kontakta din läkare eller uppsöka vård. Se även avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Grasustek ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på sprutans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Du kan ta ut Grasustek ur kylskåpet och förvara i rumstemperatur (högst 30 °C) under högst 3 dagar. När en spruta har tagits ur kylskåpet och nått rumstemperatur (högst 30 °C) måste den användas inom 3 dagar eller kastas.

Får ej frysas. Grasustek kan användas om lösningen varit oavsiktligt nedfrost i mindre än 24 timmar vid ett tillfälle.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte läkemedlet om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pegfilgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Grasustek är en klar, färglös injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (6 mg/0,6 ml).

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta av glas med en fastsatt nål av rostfritt stål och en nålhylsa. Sprutorna tillhandahålls med ett automatiskt stickskydd.

Innehavare av godkännande för försäljning

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Ελλάδα

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

България

Алвоген Фарма България ЕООД
бул. България 86А, ет. 1, София 1680
+359 2 441 7136

Hrvatska

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sæmundargötu 15-19, 101 Reykjavík
Tel: +354 522 2900

Magyarország

Aramis Pharma Kft
1095 Mester u. 28 Budapest
Tel:+36-1-299-1051

Polska

Alvogen Pharma Sp. Z o.o.
Ul Kniaźnina 4a lok 7
01-607 Warsaw
Tel: + 48 22 460 92 00

România

Alvogen Romania SRL
44B, Theodor Pallady Blvd.
3rd district, 032266
Bucharest
Tel: +40 21 318 0377

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.,
Praha1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8, PSC
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

Österreich

Vertrieb
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Osterreich
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

France

medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
69007 Lyon
Frankreich
Tel: +33 4 37 66 14 70

Sverige, Danmark, Norge

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

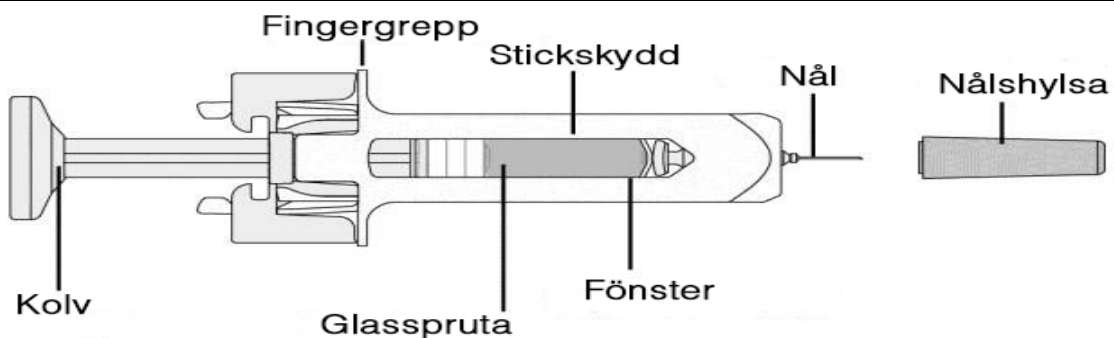
Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

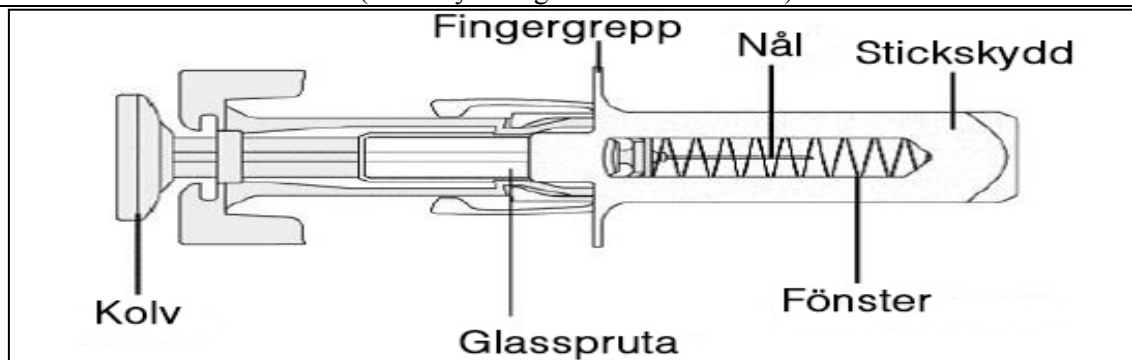
Förklaring av delar

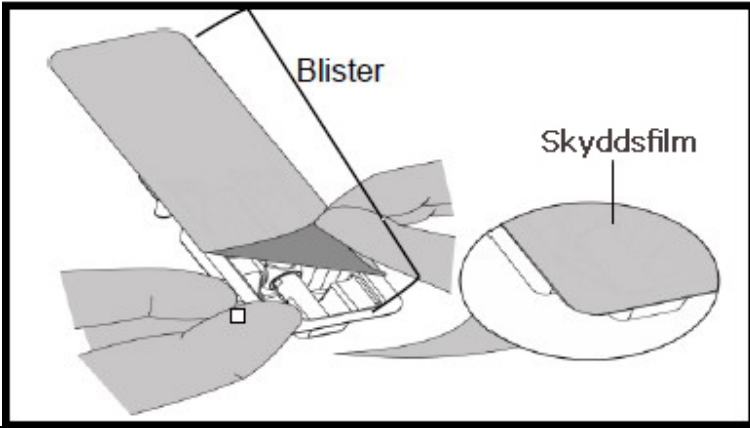
Spruta före användning

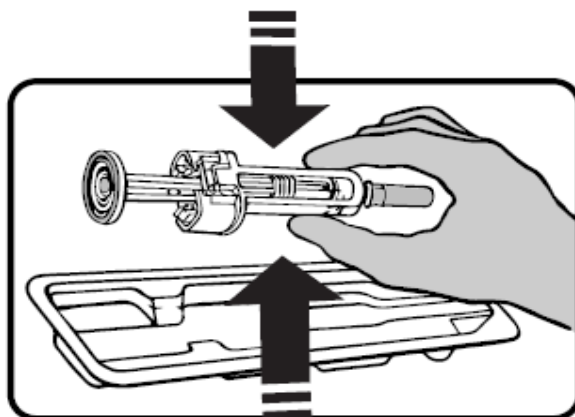


Försiktighet: Undvik kontakt med nålen under iordningställandet av sprutan. Nålskyddet Säkerhetsanordningen aktiveras normalt när kolven trycks mot fingergreppet.

Spruta efter användning (Stickskydd frigörs och täcker nålen)



Viktigt	
Innan du använder Grasustek förfylld spruta med automatiskt stickskydd, läs denna viktiga information:	
<ul style="list-style-type: none"> • Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått lära dig det av din läkare eller sjukvårdspersonal. • Grasustek ges som en injektion i vävnaden precis under huden (subkutan injektion). ✘ Ta inte av den grå nålhylsan från den förfyllda sprutan förrän du är redo att injicera. ✘ Använd inte den förfyllda sprutan om den har tappats på en hård yta. Använd en ny förfylld spruta och kontakta din läkare eller sjukvårdspersonal. ✘ Försök inte att aktivera den förfyllda sprutan före injektion. ✘ Försök inte att ta av det genomskinliga stickskyddet från den förfyllda sprutan. ✘ Försök inte att dra bort den avtagbara etiketten från den förfyllda sprutacylindern innan injektionen ges. <p>Vänd dig till läkare eller sjukvårdspersonal om du har några frågor.</p>	
Steg 1: Förbered	
A.	Ta ut blistret med den förfyllda sprutan från ytterförpackningen och samla ihop de saker du behöver för din injektion: spritservetter, bomullstussar eller kompresser, plåster och en behållare för stickande och skärande avfall (medföljer ej).
<p>För en behagligare injektion, låt den förfyllda sprutan ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter före injektion. Tvätta dina händer noga med tvål och vatten.</p> <p>Lägg den nya förfyllda sprutan och övrig utrustning på en ren plats med god belysning.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✘ Försök inte att värma den förfyllda sprutan med hjälp av en värmekälla såsom varmt vatten eller mikrovågsugn. ✘ Låt inte den förfyllda sprutan ligga i direkt solljus. ✘ Skaka inte den förfyllda sprutan. <p>Förvaras förfyllda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.</p>	
B.	<p>Varning/försiktighet: Kontrollera att det inte finns några lösa delar eller vätska inuti förpackningen. Vid osäkerhet, ÖPPNA INTE förpackningen utan ta en ny förpackning istället.</p> <p>Öppna blistret genom att dra av skyddsfilmen helt och hållet från blistret så som visas i bilden.</p>
	
C.	<p>Varning/försiktighet: LYFT INTE i kolven eller nålhylsan.</p> <p>Ta ut den förfyllda sprutan ur blistret så som visas i bilden.</p>

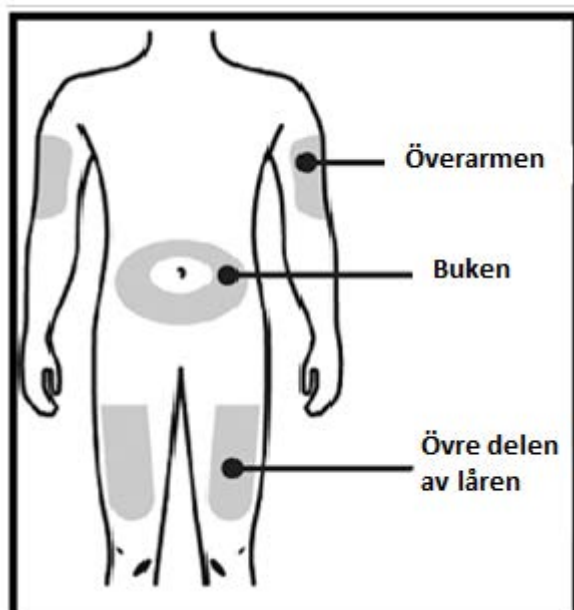


D. **Inspektera läkemedlet genom fönstret på den förfyllda sprutan.**

- ✘ **Använd inte** den förfyllda sprutan om:
- läkemedlet är grumligt eller innehåller partiklar. Lösningen måste vara en klar och färglös vätska.
 - någon del verkar sprucken eller trasig
 - den grå nålhylsan saknas eller sitter löst
 - den sista dagen i den månad som står som utgångsdatum på etiketten har passerat.
- I samtliga fall ska du kontakta läkare eller sjukvårdspersonal.

Steg 2: Gör dig redo

A. **Tvätta dina händer noggrant. Förbered och rengör injektionsstället.**



Lämpliga injektionsställen:

- Övre delen av låren
- Buken, dock ej närmare än 5 cm från naveln
- Utsidan av överarmen (endast om någon annan ger dig injektionen)

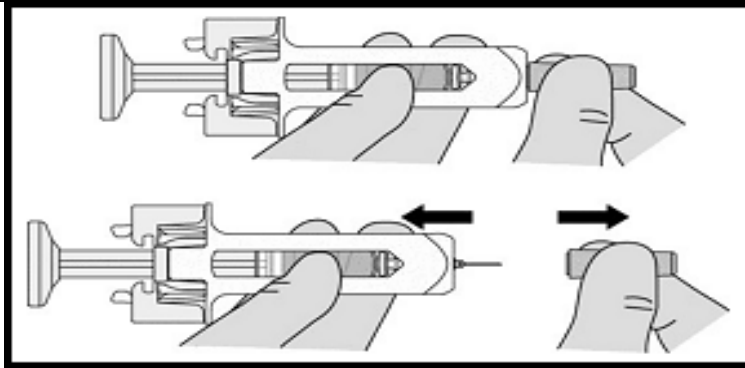
Rengör injektionsstället med en spritservett. Låt huden torka.

✘ Vidrör **inte** injektionsstället före injektion.

❗ Injicera **inte** i områden där huden ömmar, har blåmärken, är röd eller hård. Undvik att injicera i områden med ärr eller hudbristningar.

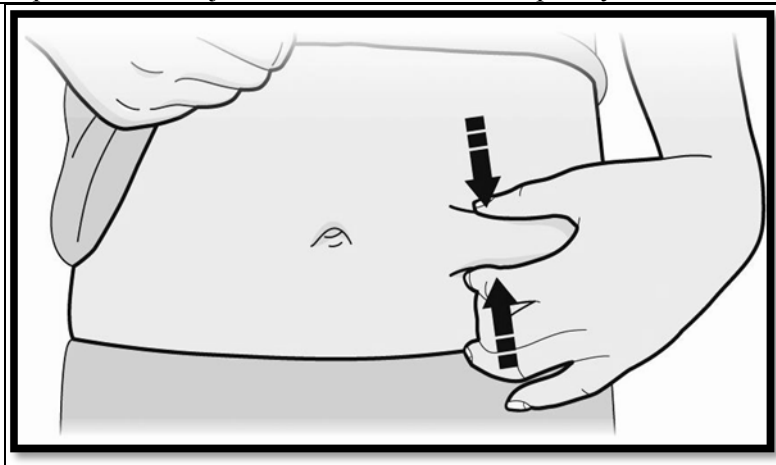
B.

Varning/försiktighet: Vrid **INTE** nålhylsan och vidrör inte nålen eller kolven.
Dra av nålhylsan rakt ut så som visas i bilden och hantera skyddet med försiktighet för att undvika skador eller att nålen böjs.



C.

Nyp ihop huden runt injektionsstället för att få en spänd yta.

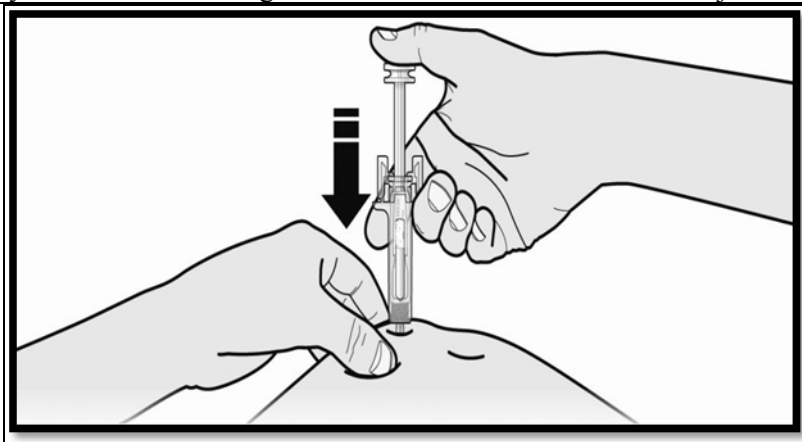


Det är viktigt att hålla huden ihopnypt under hela injektionen.

Steg 3: Injicera

A.

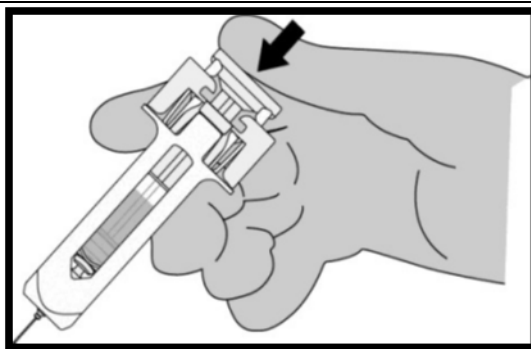
Stick in nålen i huden.
Tryck in kolven medan du håller emot med fingergreppen.
Tryck in kolven hela vägen tills det tar emot så att all vätska injiceras.



Vidrör **inte** injektionsstället innan du injicerar.



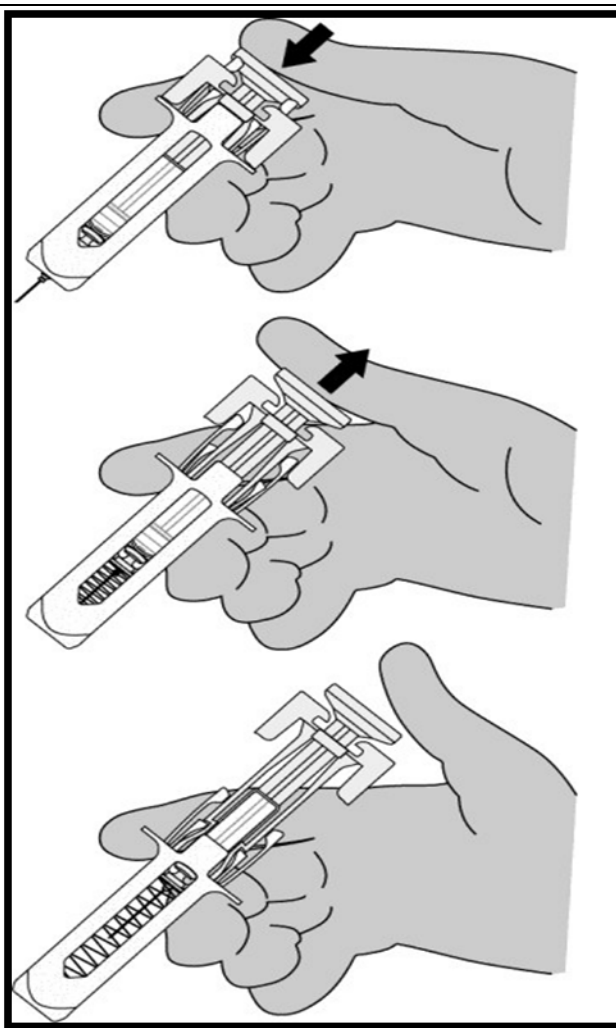
Hela dosen måste administreras för att skyddet ska lösa ut.



C.

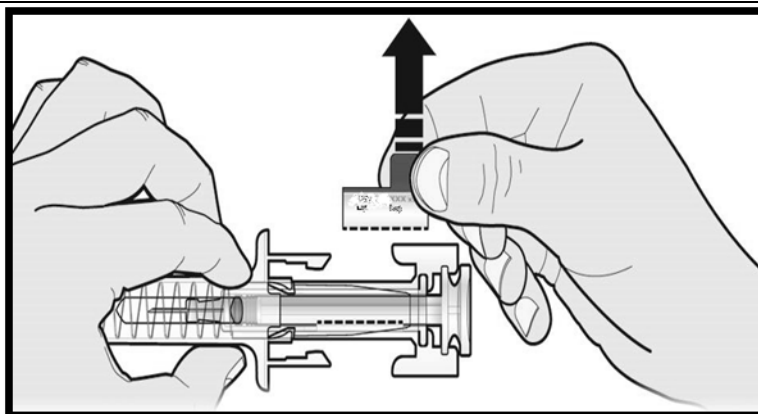
Efter avslutad injektion finns två alternativ:

- Dra ut nålen ur injektionsstället och släpp efter med kolven tills hela nålen täcks av skyddet.
- Släpp efter med kolven tills nålen täcks och ta sedan bort sprutan från injektionsstället.



Varning/försiktighet: Om skyddet inte aktiveras eller endast delvis aktiveras, kassera sprutan utan att byta ut stickskyddet.

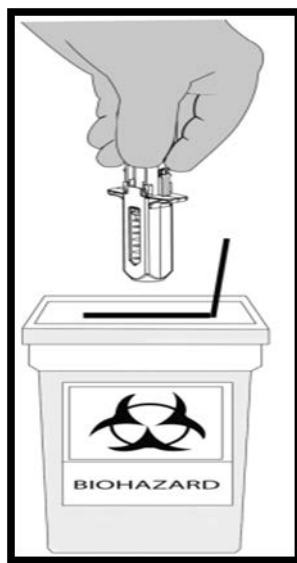
Endast för hälso- och sjukvårdspersonal.
Läkemedlets handelsnamn ska tydligt antecknas i patientjournalen.



Vrid på kolven för att flytta etiketten till en position där du kan dra av sprutetiketten.

Steg 4: Avsluta

- A.** Kasta den använda sprutan omedelbart i en behållare för stickande och skärande avfall.



Läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre behövs. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Förvara sprutan och behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn.

- ✘ Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
- ✘ Återvinn **inte** förfyllda sprutor och kasta dem **inte** bland hushållsavfall.

- B.** Kontrollera injektionsstället.

Om det blöder kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället. Gnid **inte** på injektionsstället. Sätt på ett plåster om det behövs.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för pegfilgrastim är CHMP:s slutsatser följande:

Tre rapporterade fall visar ett orsakssamband mellan biverkningen Stevens-Johnsons syndrom och pegfilgrastim. Det är ett litet antal fall, men på grund av biverkningens allvarlighetsgrad rekommenderar PRAC att produktinformationen uppdateras därefter.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för pegfilgrastim anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller pegfilgrastim är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.