

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grasustek 6 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi\* 0,6 ml süstelahuses. Kontsentratsioon 10 mg/ml põhineb ainult valgusisaldusel.\*\*

\* Valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes, seejärel konjugeeritud polüetüleenglükooliga (PEG).

\*\* Kui PEG-komponent kaasa arvata, on kontsentratsioon 20 mg/ml.

Selle ravimi toimet ei saa võrrelda teiste sama ravimirühma klassist pegüleeritud või pegüleerimata valkudega.

Lisateabe saamiseks vt lõik 5.1.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel sisaldab 30 mg sorbitooli (E420) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu süstelahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamine täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodusplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi pegfilgrastiimiga tohib alustada ja juhendada ainult onkoloogias ja/või hematoloogias kogunud arst.

### Annustamine

Iga keemiaravi tsükli soovitatav annus on üks 6 mg annus (üks süstel) pegfilgrastiimi, mis manustatakse vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi.

### Erirühmad

## *Lapsed*

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele, sh lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei ole annuse muutmine soovitatav

## Manustamisviis

Grasusteki süstitakse subkutaanselt. Süsted tuleb teha reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Piiratud kliinilised andmed viitavad pegfilgrastiimi ja filgrastiimi samaväärsele toimele tõsisest neutropeeniast taastumise ajale *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel (vt lõik 5.1). Samas ei ole pegfilgrastiimi pikaajaline toime ägeda müeloidse leukeemia puhul tõestatud, mistõttu selles patsientide rühmas tuleb ravimi kasutamisel olla ettevaatlik.

*In vitro* võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) soodustada müeloidsete rakkude kasvu ning sarnast toimet võib täheldada ka mõnede mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Müelodüsplastilise sündroomi, kroonilise müeloidse leukeemia ja sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust uuritud. Nendel patsientidel ei ole ravimi kasutamine näidustatud. Eriine ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast (AML).

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel vanuses < 55 aastat ja tsütogeneetiliste näitajatega t(15;17) ei ole tõestatud.

Patsientidel, kes saavad suurtes annustes keemiaravi, ei ole pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust uuritud. Seda ravimit ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi annuse suurendamiseks üle kindlaksmääratud annuse.

### Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (G-CSF) manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eelkõige interstitsiaalse pneumoonia juhtudest. Patsientidel, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltreid või pneumoonia, võib risk olla suurem (vt lõik 4.8).

Pulmonaalsete nähtude, nt köha, palaviku ja düspnoe tekkimine koos kopsuinfiltreid röntgenoloogiliste leidudega ja kopsufunktsiooni halvenemine koos neutrofiilide arvu suurenemisega

võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi esialgsed sümptomid. Sellisel juhul tuleb pegfilgrastiimi kasutamine arsti äranägemisel katkestada ja jätkata sobiva raviga (vt lõik 4.8).

### Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidi juhtudest. Üldjuhul taandus glomerulonefriit pärast annuse vähendamist või filgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustamise katkestamist. Soovitav on uriinianalüüside jälgimine.

### Kapillaaride lekke sündroom

G-CSF manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama sümptomaatilist standardravi, mis võib hõlmata vajadusel ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

### Splenomegalia ja põrnarebend

Pegfilgrastiimi manustamise järgselt on teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest; mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

### Trombotsütopeenia ja aneemia

Pegfilgrastiimi monoterapia ei välista trombotsütopeenia ja aneemia teket, kui müelosupressiivne keemiaravi jätkub täisannuses ja ettenähtud raviskeemi kohaselt. Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikumidega, mis teadaolevalt põhjustavad rasket trombotsütopeeniat.

### Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (AML) tekkega rinnaja kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.8). Rinna- ja kopsuvähiga patsiente tuleb jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

### Sirprakuline aneemia

Sirprakulise aneemia kriise on seostatud pegfilgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemia kandluse või sirprakulise aneemiaga patsientidel (vt lõik 4.8). Seepärast peab arst olema ettevaatlik pegfilgrastiimi määramisel sirprakulise aneemia kandluse või sirprakulise aneemiaga patsientidele, jälgima asjakohaseid kliinilisi parameetreid ja laboratoorseid analüüse ning olema tähelepanelik selle ravimi kasutamisel tekkida võiva splenomegalia ja vasoklusiivse kriisi osas.

### Leukotsütoos

Vähem kui 1% pegfilgrastiimravi saanud patsientidest on täheldatud vere valgeliblede arvu suurenemist väärtusele  $100 \times 10^9/l$  või üle selle. Sellise raskusastme leukotsütoosiga otseselt seonduvatest kõrvaltoimetest ei ole teatatud. Selline vere valgeliblede arvu suurenemine on mööduv, ilmnedes üldjuhul 24...48 tunni möödumisel ravimi manustamisest, ja kooskõlas selle ravimi farmakodünaamilise toimega. Kooskõlas kliinilise toime ja leukotsütoosi tekkevõimalusega tuleb ravi käigus regulaarselt kontrollida leukotsüütide sisaldust. Kui leukotsüütide üldarv pärast eeldatavat madalseisu ületab  $50 \times 10^9/l$ , tuleb selle ravimi manustamine kohe lõpetada.

## Ülitundlikkus

Pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest, mis tekivad nii ravimi esmakordsel kui ka korduval manustamisel. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi pegfilgrastiimiga alatiseks lõpetada. Pegfilgrastiimi ei tohi manustada patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus pegfilgrastiimi või filgrastiimi suhtes. Raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada asjakohast ravi ning patsienti mitme päeva jooksul hoolikalt jälgida.

## Stevensi-Johnsoni sündroom

Pegfilgrastiimraviga seoses on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kui patsiendil on pegfilgrastiimi kasutamise ajal tekkinud SJS, ei tohi tal pegfilgrastiimravi enam kunagi uuesti alustada.

## Immunogeensus

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, on ka siin võimalus immunogeneensuseks. Pegfilgrastiimivastaste antikehade tekkesagedus on üldiselt madal. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul, on seonduvate antikehade teke ootuspärane; hetkel ei ole neid aga neutraliseeriva toimega seostatud.

## Aortiit

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt C-reaktiivne valk ja leukotsüüdid) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

## Teised hoiatused

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel patsientidele või tervetele doonoritele ei ole piisavalt uuritud.

Kasvufaktoriga ravimisest tingitud luuüdi hematopoetilise aktiivsuse suurenemist on seostatud transitoorsete positiivsete leidudega luude tomograafilistel ülesvõtetel. Sellega tuleb arvestada luude tomograafiliste ülesvõtete tõlgendamisel.

## Abiained

### Sorbitool

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude potentsiaalse tundlikkuse tõttu tsütotoksilise keemiaravi suhtes tuleb pegfilgrastiimi manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi. Kliinilistes uuringutes manustati pegfilgrastiimi ohutult 14 päeva enne keemiaravi. Pegfilgrastiimi samaaegset kasutamist mis tahes keemiaravi preparaadiga ei ole patsientidel hinnatud. Loomkatsed on näidanud, et pegfilgrastiim ja 5-fluorouratsiil (5-FU) või muud antimetaboliidid võimendavad müelosupressiooni.

Võimalikke koostoimeid muude hematopoeetiliste kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliinilistes uuringutes konkreetselt uuritud.

Võimalikku koostoimet liitiumiga, mis samuti soodustab neutrofiilide vabanemist, ei ole konkreetselt uuritud. Ei ole tõendeid selle kohta, et selline koostoime võiks olla kahjulik.

Grasusteki ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud keemiaravi (nt nitrosouureaga ravitavad) saavatel patsientidel hilise müelosupressiooni korral.

Konkreetsed uuringuid koostoimete või metabolismi kohta ei ole tehtud; samas ei ole kliinilistes uuringutes leitud tõendeid pegfilgrastiimi ja mis tahes muude ravimite vaheliste koostoimete kohta.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Pegfilgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Grasusteki ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine

Andmed pegfilgrastiimi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Grasustekiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

Isastel ja emastel rottidel ei avaldanud pegfilgrastiim iganädalastes koguannustes, mis olid ligikaudu 6...9 korda suuremad kui inimestele soovitatav annus (keha pindalast lähtuvalt), kahjulikku toimet reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Pegfilgrastiim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid luuvalu (väga sage  $\geq 1/10$ ) ning lihaste ja luustiku valu (sage  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Luuvalu oli üldiselt nõrk kuni mõõdukas, mööduv ja allus enamikul patsientidest standardsetele valuvaigistitele.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus tekkisid aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas nahalööve, urtikaaria, angioödeem, düspnoe, erüteem, õhetus ja hüpotensioon. Pegfilgrastiimiga ravi saavatel patsientidel võivad aeg-ajalt tekkida rasked allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist keemiaravi saavatele kasvajaga patsientidele on aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib ravi hilinemisel osutada eluohtlikuks; vt lõik 4.4 ja allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”.

Splenomegaliat, mis on üldjuhul asümptomaatiline, esineb aeg-ajalt.

Pegfilgrastiimi manustamise järgselt on aeg-ajalt teatatud põrnarebendi juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sh interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse, kopsuinfiltreeritud ja kopsufibroosi juhtudest. Need kõrvaltoimed on aeg-ajalt põhjustanud hingamispuudulikkust või ägeda respiratoorse distressi sündroomi, mis võib olla letaalse lõppega (vt lõik 4.4).

Sirprakulise aneemia kandluse või sirprakulise aneemiaga patsientidel on teatatud sirprakulise kriisi üksikjuhtudest (sirprakulise aneemiaga patsientidel esineb neid aeg-ajalt) (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete koondtabel

Alljärgnevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest saadud andmed kõrvaltoimete kohta. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed				
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			Müelodüsplastiline sündroom <sup>1</sup> Äge müeloidne leukeemia <sup>1</sup>		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Trombotsütopeenia <sup>1</sup> Leukotsütoos <sup>1</sup>	Sirprakuline aneemia koos kriisiga <sup>2</sup> Splenomegalia <sup>2</sup> Põrnarebend <sup>2</sup>		
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus- reaktsioonid Anafülaksia		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			Kusihappe sisalduse suurenemine		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu <sup>1</sup>				
<b>Vaskulaarsed häired</b>			Kapillaaride lekke sündroom <sup>1</sup>	Aortiit	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi kahjustused</b>			Äge respiratoorse distressi sündroom <sup>2</sup> Pulmonaalsed kõrvaltoimed (interstitsiaalne pneumoonia, kopsuturse, kopsuinfiltreeritud ja kopsufibroos) Hemoptüüs	Kopsu- verejooks	
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus <sup>1</sup>				
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) <sup>1,2</sup> Naha vaskuliit <sup>1,2</sup>	Stevensi- Johnsoni sündroom	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Luuvalu	Lihaste ja luustiku valu (müalgia, artralgia, valu			

		jäsemetes, seljavalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu)			
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Glomerulonefriit <sup>2</sup>		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Valu süstekohas <sup>1</sup> Südamega mitteseotud valu rindkeres	Reaktsioonid süstekohas <sup>2</sup>		
<b>Uuringud</b>			Laktaatdehüdrgenaasi ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup> ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse mööduv suurenemine maksafunktsiooni analüüsides <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Vt allolev lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”.

<sup>2</sup> See kõrvaltoime tuvastati pegfilgrastiimi turuletulekujärgse jälgimise käigus, kuid täiskasvanutega läbi viidud randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes seda ei täheldatud. Esinemissageduse kategooria hinnangulisel määramisel lähtuti üheksas randomiseeritud kliinilises uuringus pegfilgrastiimi saanud 1576 patsiendi andmete statistilisest analüüsist.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aeg-ajalt on teatatud Sweeti sündroomi juhtudest, ehkki mõnikord võivad siin rolli mängida olemasolevad hematoloogilised maliigsused.

Pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel on aeg-ajalt teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel ei ole teada.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus on tekkinud süstekoha reaktsioone, nagu erüteem (aeg-ajalt) ja valu süstekohas (sage).

Sageli on teatatud leukotsütoosi (vere valgeliblede arv  $> 100 \times 10^9/l$ ) juhtudest (vt lõik 4.4).

Tsütotoksilise keemiaravi järgselt pegfilgrastiimi saanud patsientidel oli aeg-ajalt kusihappe sisalduse ja aluselise fosfataasi aktiivsuse pöörduvat, kergelt kuni mõõdukat suurenemist ilma kliiniliste ilminguteta ning aeg-ajalt pöörduv, kerge kuni mõõdukas laktaatdehüdrgenaasi aktiivsuse suurenemine ilma kliinilise toimeteta.

Iiveldust ja peavalu täheldati keemiaravi saavatel patsientidel väga sageli.

Tsütotoksilise keemiaravi järgselt pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel täheldati aeg-ajalt alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist maksafunktsiooni analüüsides. Need suurenemised olid mööduvad ja näitajad taandusid ravieelsetele väärtustele.

Epidemioloogilises rinna- ja kopsuvähiga patsientide uuringus on täheldatud MDSi/AMLi riski suurenemist pärast ravi pegfilgrastiim keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia juhtudest on teatatud sageli.

Kapillaaride lekke sündroomi juhtudest on teatatud turuletulekujärgselt seoses G-CSF kasutamisega. Need on tekkinud peamiselt patsientidel, kellel on kaugelearenenud pahaloomulised kasvaja või sepsis, keda ravitakse mitme keemiaravi preparaadiga või kellele tehakse afereesi (vt lõik 4.4).



## Lapsed

Kogemused lastega on piiratud. Noorematel lastel vanuses 0...5 aastat täheldati raskete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust (92%) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 80% ja 67%) ning täiskasvanutel. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli luuvalu (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Piiratud arvul tervetele vabatahtlikele ja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele manustatud ühekordsed 300 µg/kg annused raskeid kõrvaltoimeid ei põhjustanud. Kõrvaltoimed sarnanesid uuringus osalejatel esinenutega, kellele manustati väiksemates annustes pegfilgrastiimi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA13.

Grasustek on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor on glükoproteiin, mis reguleerib neutrofiilide tootmist ja vabanemist luuüdist. Pegfilgrastiim on rekombinantse inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kovalentne konjugaat ühe 20 kd polüetüleenglükooli molekuliga. Pegfilgrastiim, mille neerukliirens on aeglasem, on filgrastiimi kauakestvam vorm. Pegfilgrastiimi ja filgrastiimi toimemehhanismid on identsed; ravimid kutsuvad 24 tunni jooksul esile neutrofiilide arvu märgatava suurenemise perifeerses veres koos monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu vähesese suurenemisega. Kemotaktika ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et sarnaselt filgrastiimile on ka pegfilgrastiimi toimet toodetud neutrofiilid normaalse või suurenenud funktsionaalsusega. Sarnaselt muude vereloome kasvufaktoritega on granulotsüütide kolooniat stimuleerival faktoril *in vitro* stimuleeriv toime inimese endoteelirakkudele. *In vitro* võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude, sh maliigsete rakkude kasvu ning sarnast toimet võib täheldada ka mõnedele mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas keskses uuringus, kus suure riskiga II...IV astme rinnavähki põdevatele patsientidele tehti müelosupressiivset keemiaravi doksorubiitsiini ja dotsetakseeliga, vähendas pegfilgrastiimi üks kord tsükli jooksul manustatud ühekordne annus neutropeenia kestust ja febrilise neutropeenia esinemissagedust sarnaselt igapäevaselt manustatud filgrastiimiga (igapäevaste manustamiste mediaan: 11). Kui sellist raviskeemi kasutatakse ilma toetavate kasvufaktoriteta, kestab IV astme neutropeenia keskmiselt 5...7 päeva ja febrilise neutropeenia esinemissagedus on 30...40%. Ühes uuringus (n = 157), kus kasutati pegfilgrastiimi fikseeritud annust 6 mg, kestis IV astme neutropeenia pegfilgrastiimirühmas keskmiselt 1,8 päeva võrreldes 1,6 päevaga filgrastiimirühmas (erinevus 0,23 päeva, 95% CI -0,15; 0,63). Kogu uuringu kestel oli febrilise neutropeenia esinemissagedus pegfilgrastiimiravi saanud patsientidel 13% võrreldes 20%-ga filgrastiimiga ravitud patsientidel (erinevus 7%, 95% CI -19%; 5%). Teises uuringus (n = 310), kus kasutati kehakaalu järgi kohandatud annust (100 µg/kg), kestis IV astme neutropeenia pegfilgrastiimirühmas keskmiselt 1,7 päeva võrreldes 1,8 päevaga filgrastiimirühmas (erinevus 0,03 päeva, 95% CI -0,36; 0,30).

Febriilse neutropeenia üldine esinemissagedus pegfilgrastiimravi saanud patsientidel oli 9% võrreldes 18%-ga filgrastiimiga ravitud patsientidel (erinevus 9%, 95% CI -16,8%; -1,1%).

Rinnavähiga patsientidel tehtud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati pegfilgrastiimi toimet febrilise neutropeenia esinemissagedusele pärast keemiaraviskeemi, mida seostatakse febrilise neutropeenia 10...20% esinemissagedusega (dotsetakseel 100 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel; kokku 4 tsükli). Uuringusse randomiseeriti 928 patsienti, kellele määrati 24 tunni möödumisel pärast iga keemiaravitsükli (2. päeval) ühekordne annus pegfilgrastiimi või platseebot. Pegfilgrastiimirühma randomiseeritud patsientidel oli febrilise neutropeenia esinemissagedus väiksem kui platseeborühmas osalenutel (1% vs. 17%,  $p < 0,001$ ). Pegfilgrastiimirühma randomiseeritud patsientidel oli febrilise neutropeenia kliinilise diagnoosiga seotud hospitaliseerimiste ja intravenoosete infektsioonivastaste ravimite kasutamise sagedus väiksem kui platseeborühmas osalenutel (vastavalt 1% vs. 14%,  $p < 0,001$  ja 2% vs. 10%,  $p < 0,001$ ).

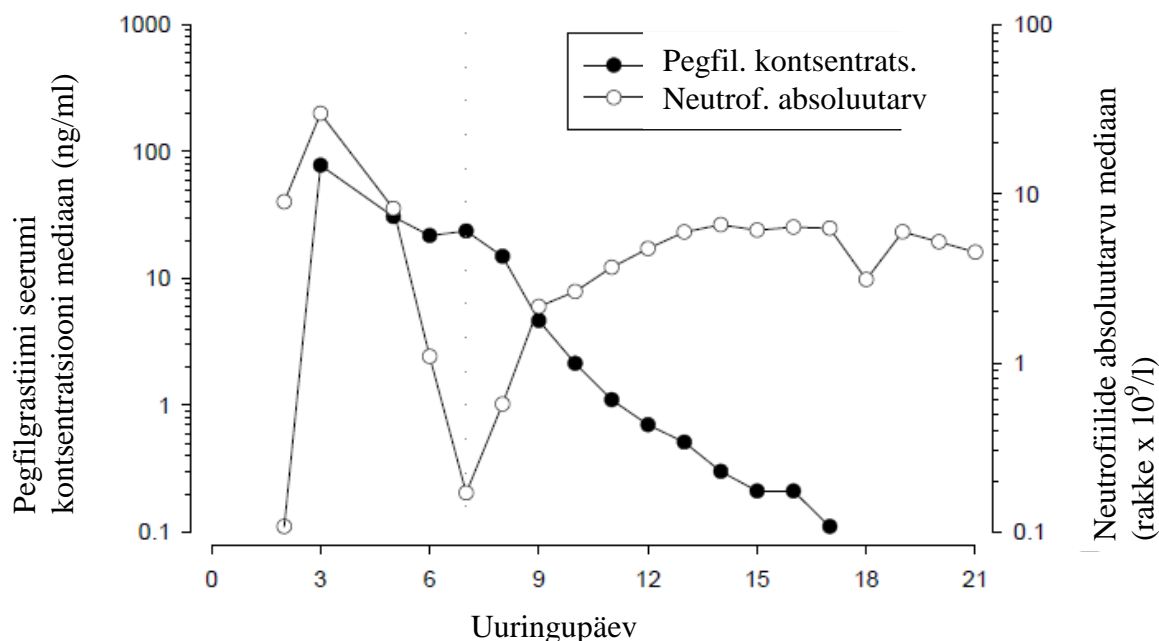
Väikeses ( $n = 83$ ) randomiseeritud topeltpimedas II faasi uuringus võrreldi pegfilgrastiimi (6 mg üksikannus) ja filgrastiimi lisamist *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide keemiaravile selle induktsioonietapis. Mõlemas ravirühmas oli raskest neutropeeniast taastumise aja mediaanväärtus hinnanguliselt 22 päeva. Kaugtulemusi ei uuritud (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuselises randomiseeritud avatud II faasi uuringus ( $n = 37$ ), kus uuriti sarkoomiga lapsi, kellele manustati pärast esimest keemiaravitsükli (vinkristiin, doksorubitsiin ja tsüklofosfaamid, VAdriaC/IE) 100 µg/kg pegfilgrastiimi, täheldati noorematel lastel vanuses 0...5 aastat raske neutropeenia (neutrofiile  $< 0,5 \times 10^9 / l$ ) pikemat kestust (8,9 päeva) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 6 päeva ja 3,7 päeva) ning täiskasvanutel. Lisaks täheldati noorematel lastel vanuses 0...5 aastat febrilise neutropeenia suuremat esinemissagedust (75%) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 70% ja 33%) ning täiskasvanutel (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast pegfilgrastiimi ühekordset subkutaanset annust saavutatakse pegfilgrastiimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis 16...120 tundi pärast manustamist. Pegfilgrastiimi kontsentratsioon seerumis püsib kogu müelosupressiivsele keemiaravile järgneva neutropeenia kestel. Pegfilgrastiimi eritumine ei ole annuse suhtes lineaarne; pegfilgrastiimi kliirens seerumist aeglustub annuse suurenedes. Pegfilgrastiimi eritumine näib toimuvat põhiliselt neutrofiilide vahendatud kliirensi teel, mis suuremate annuste korral küllastub. Kooskõlas isereguleeriva kliirensimehhanismiga väheneb pegfilgrastiimi kontsentratsioon seerumis neutrofiilide taastumise järgselt kiiresti (vt joonis 1).

**Joonis 1. Pegfilgrastiimi seerumi kontsentratsiooni ja neutrofiilide absoluutarvu mediaanväärtuste profiilid keemiaravi saanud patsientidel pärast ühekordset 6 mg süstet**



Neutrofiilide vahendatud kliirensi tõttu ei tohiks neeru- ega maksakahjustused pegfilgrastiimi farmakokineetikat mõjutada. Avatud ühekordse annuse uuringus (n = 31) ei mõjutanud erinevate raskusastemetega neerukahjustused, sh lõppstaadiumis neeruhaigus pegfilgrastiimi farmakokineetikat.

#### Eakad

Piiratud andmed näitavad, et pegfilgrastiimi farmakokineetika on eakatel (> 65 aastat) ja täiskasvanutel sarnane.

#### Lapsed

Pegfilgrastiimi farmakokineetikat uuriti 37-l sarkoomiga lapsel, kellele manustati pärast VAdriaC/IE keemiaravi lõpetamist 100 µg/kg pegfilgrastiimi. Noorimas vanuserühmas (0...5-aastased) oli keskmine ekspositsioon (AUC) (± standardhälve) filgrastiimile suurem ( $47,9 \pm 22,5$  µg·h/ml) kui vanemates vanuserühmades (6...11-aastased ja 12...21-aastased) (vastavalt  $22,0 \pm 13,1$  µg·h/ml ja  $29,3 \pm 23,2$  µg·h/ml) (vt lõik 5.1). Peale noorima vanuserühma (0...5-aastased) oli laste keskmine AUC sarnane suure riskiga II...IV astme rinnavähiga täiskasvanud patsientidel ning doksorubiitsiini/dotsetakseeli keemiaravi lõpetamise järgselt 100 µg/kg pegfilgrastiimi saanud patsientidel täheldatuga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliiniliste korduvtoksilisuse uuringute prekliiniliste andmete alusel tuvastati ootuspärased farmakoloogilised toimed, sh leukotsüütide arvu suurenemine, müeloidne hüperplaasia luuüdis, ekstramedullaarne hematopoees ja põrna suurenemine.

Subkutaanselt pegfilgrastiimi saanud tiinete rottide poegadel kõrvalnähte ei täheldatud, kuid kumulatiivsetes annustes, mis olid ligikaudu 4 korda suuremad kui inimestele soovitatav annus, põhjustas pegfilgrastiim küülikutel embrüo-/lootetoksilisust (tiinuse katkemine). Tiinetel küülikutel, kellele manustati pegfilgrastiimi inimestele soovitatav annuses, seda toimet ei täheldatud. Rottidega tehtud uuringutes tuvastati, et pegfilgrastiim võib ületada platsentabarjääri. Rottidega tehtud

uuringutes täheldati, et subkutaanselt manustatud pegfilgrastiimil puudus toime sigimisjõudlusele, fertiilsusele, innatsüklile, ühinemise ja paaritumise vaheliste päevade arvule ning emakasisesele elulemusele. Nende tulemuste tähtsus inimestele ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumatsetaat\*  
Sorbitool (E420)  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

\* Naatriumatsetaat moodustub jää-äädikhappe tiitrimisel naatriumhüdroksiidiga.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, eriti naatriumkloriidi lahustega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C)

Grasusteki võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühekordselt kestusega kuni 72 tundi. Kui Grasusteki on jäänud toatemperatuurile kauem kui 72 tunniks, tuleb see ära visata.

Mitte lasta külmuda. Juhuslik ühekordne kuni 24-tunniks külmumistemperatuurile jätmine ei mõjuta Grasusteki stabiilsust.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Süstel (I tüüpi klaasist) (butüül)kummist punnkorgi ja automaatse nõelakaitsega varustatud roostevaba nõelaga. Nõelal on painduv jäik nõelakate.

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml süstelahuses. Pakendi suurus: üks automaatse nõelakaitsega süstel (0,6 ml), mis tarnitakse üht süstlit sisaldavas blisterpakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Grasusteki lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste suhtes. Süstida võib ainult selget ja värvitut lahust.

Ülemäärasel loksutamisel võib pegfilgrastiim kuhjuda, mis muudab ravimi bioloogiliselt inaktiivseks.

Enne süstla kasutamist laske eeltäidetud süstlal manuaalseks manustamiseks soojeneda toatemperatuurini 30 minutit.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1375/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13  
24941 Flensburg  
Saksamaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKENDIS SÜSTLI VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Grasustek 6 mg süstelahus **süstlis**  
pegfilgrastiim

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml (10 mg/ml) süstelahuses.

**3. ABIAINED**

Abiained: sorbitool (E420), polüsorbaat 20, naatriumatsetaat ja süstevesi.  
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

**Süstelahus süstlis**

1 süstel (0,6 ml), automaatse nõelakaitsega

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

**Ainult ühekordseks kasutamiseks.**

**Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.**

**Oluline!** Enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Vältida tugevat loksutamist.

**8. KÖLBLIKUSAEG**

Kölblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1375/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grasustek 6 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND SÜSTLIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Grasustek 6 mg süstelahus süstlis  
pegfilgrastiim

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Juta Pharma GmbH

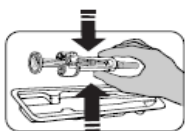
**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**Oluline!** Enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**BLISTERPAKENDIS SÜSTLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Grasustek 6 mg  
pegfilgrastiim  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,6 ml

**6. MUU**

Juta Pharma GmbH

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Grasustek 6 mg süstelahus süstlis pegfilgrastiim

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Grasustek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Grasusteki kasutamist
3. Kuidas Grasusteki kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Grasusteki säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Grasustek ja milleks seda kasutatakse

Grasustek on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutele alates 18 aasta vanusest.

Grasustek sisaldab toimeainet pegfilgrastiimi. Pegfilgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli* nimelises bakteris toodetud valk. See kuulub tsütokiinideks nimetatavate valkude rühma ja on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor).

Grasusteki kasutatakse neutropeeniaks (vere valgeliblede vähesus) nimetatava haigusseisundi kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia (vere valgeliblede vähesus koos palavikuga) esinemissageduse vähendamiseks. Nimetatud haigusseisundid võivad tekkida tsütotoksilise keemiaravi (ravimid, mis hävitavad kiiresti kasvavaid rakke) tagajärjel. Vere valgelibled on olulised, kuna need aitavad kehal infektsioonide vastu võidelda. Need rakud on väga tundlikud keemiaravile, mis võib valgeliblede arvu kehas vähendada. Kui vere valgeliblede arv väheneb oluliselt, ei pruugi neist bakterite vastu võitlemisel abi olla ning teil võib suurenedada infektsioonide tekkerisk.

Arst määras teile Grasusteki selleks, et teie luuüdi (luuosa, kus toodetakse vererakke) toodaks rohkem valgeliblesid, mis aitavad organismil infektsioonide vastu võidelda.

#### 2. Mida on vaja teada enne Grasusteki kasutamist

##### Grasusteki ei tohi kasutada

- kui te olete pegfilgrastiimi, filgrastiimi, *E. coli*'st tuletatud valkude või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Grasusteki kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo turse (anafülaksia), punetus ja õhetus, nahalööve ja sügelevad alad nahal;
- kui te kõhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused. See võib olla märk ägeda respiratoorse distressi sündroomist;
- kui teil esineb ükskõik milline või kombinatsioon järgmistest kõrvaltoimetest:
  - turse või paistetust, mis võib olla seotud harvema urineerimisega, hingamisraskused, kõhuturse ja täiskõhutunde ning üldine väsimus. Need sümptomid võivad viidata „kapillaaride lekke sündroomile“, mis põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie organismi (vt lõik 4);
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas. See võib viidata põrnaga seotud probleemile (splenomegalia);
- kui teil on hiljuti olnud raske kopsuinfektsioon (pneumoonia), vedelik kopsus (kopsuturse), kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus) või kõrvalekalded rindkere röntgenipildil (kopsuinfiltraadid);
- kui te teate muutustest oma verelibledede arvus (nt vere valgelibledede arvu suurenemine või aneemia) või vereliistakute arvu vähenemisest, mis pärsib teie vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia). Teie arst võib vajalikuks pidada teid hoolikamalt jälgida;
- kui teil on sirprakuline aneemia. Teie arst võib vajalikuks pidada teie haigusseisundit hoolikamalt jälgida;
- kui teil on rinna- või kopsuvähk, võib Grasustek manustamine keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal suurendada müelodüsplastilise sündroomi (MDS) nimelise vere vähieelse seisundi või ägeda müeloidse leukeemia (AML) nimelise verevähi riski. Sümptomite hulka võivad kuuluda väsimus, palavik ja kergesti tekkivad verevalumid või veritsus.
- kui teil tekivad ootamatud allergianähud nagu nahalööve, sügelus või nõgestõbi nahal; näo, huulte, keele või teiste kehaosade turse, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskused. Need võivad olla märgid raskest allergilisest reaktsioonist.
- kui teil on aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid; sellest on vähiga patsientide ja tervete doonorite puhul harva teatatud. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Arst kontrollib regulaarselt teie vere- ja uriiniproove, kuna Grasustek võib kahjustada neerudes asuvaid väikeseid filtreid (glomerulonefriit).

Seoses Grasusteki kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (Stevensi-Johnsoni sündroom). Kui märkate ükskõik millist lõigus 4 kirjeldatud sümptomit, lõpetage Grasusteki kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole.

Te peate verevähi tekkeriskide osas oma arstiga nõu pidama. Kui teil tekib verevähk või kui verevähi tekke tõenäosus on suur, võite Grasusteki kasutada ainult arsti ettekirjutusel.

### **Ravivastuse kadumine pegfilgrastiimile**

Kui teie ravivastus pegfilgrastiimile kaob või ei püsi, püüab arst selle põhjused välja selgitada. Üks põhjustest võib olla pegfilgrastiimi toimet neutraliseerivate antikehade teke teie organismis.

### **Muud ravimid ja Grasustek**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Rasedatel ei ole Grasusteki uuritud. Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või imetate
- arvate end olevat rase
- kavatsete rasestuda.



Kui te rasestute ravi ajal Grasustekiga, teavitage sellest oma arsti.

Grasusteki kasutamise ajal peate rinnaga toitmise katkestama, välja arvatud juhul, kui arst soovib teisiti.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Grasustek ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Grasustek sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumi**

Ravim sisaldab 30 mg sorbitooli ühes 6 mg annuses, mis vastab 50 mg/ml.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Grasusteki kasutada**

Kasutage Grasusteki alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaannus on 6 mg, mis manustatakse süstliga subkutaanselt (naha alla). Ravimi manustamine peab toimuma vähemalt 24 tunni möödumisel pärast viimast keemiaravimi annust iga keemiaravi tsükli lõpus.

### **Grasusteki süstimine iseendale**

Arst võib otsustada, et teie jaoks võib olla mugavam Grasusteki ise süstida. Isesüstimise osas juhendab teid esmalt arst või meditsiiniõde. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud.

Üksikasjalikud juhised Grasusteki isesüstimise kohta leiate selle infolehe lõpust.

Ärge loksutage Grasusteki jõuliselt, kuna see võib ravimi toimet mõjutada.

### **Kui te kasutate Grasusteki rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate Grasusteki rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõde poole.

### **Kui te unustate Grasusteki süstida**

Kui olete Grasusteki annuse vahele jätnud, võtke ühendust oma arstiga ja pidage nõu järgmise annuse süstimise osas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon:

- turse või paistetus, mis võib kaasneda harvema urineerimisega, hingamisraskused, kõhuturse ja täiskõhutunne, ning üldine väsimus. Need sümptomid tekivad üldjuhul kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata aeg-ajalt esinevale (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st) „kapillaaride lekke sündroomile“, mis põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie organismi ja mis vajab viivitamatut arstiabi.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- luuvalu. Arst annab teile nõu, milliseid ravimeid võib luuvalu leevendamiseks võtta;

- iiveldus ja peavalud.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- valu süstekohas;
- üldine valu ja valu liigestes ja lihastes;
- teie veres võib esineda muutusi, aga need tuvastatakse korrapäraste vereanalüüside käigus; teie vere valgeliblede arv võib ajutiselt suurenedada; teie vereliistakute arv võib väheneda, mis võib põhjustada verevalumeid.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilist tüüpi reaktsioonid, sh punetus ja õhetus, nahalööve ja sügelev nahalööve;
- rasked allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia (nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo turse);
- põrna suurenemine;
- põrnarebend. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Kui tunnete valu vasakul ülakõhus või õlas, peate viivitamatult arsti poole pöörduma, sest need nähud võivad viidata põrna probleemidele;
- hingamisprobleemid. Teavitage oma arsti, kui te köhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused;
- võib tekkida Sweeti sündroom (ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemel ning mõnikord näol ja kaelal, millega kaasneb palavik), kuid selles võib olla osa ka muudel teguritel;
- naha vaskuliit (nahaveresoonte põletik);
- neerudes asuvate väikeste filtrite kahjustus (glomerulonefriit);
- punetus süstekohas;
- vere köhimine (hemoptüüs).
- vereloomehaigused (müelodüsplastiline sündroom [MDS] või äge müeloidne leukeemia [AML]).

**Harva esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik, vt lõik 2.
- kopsuverejooks.
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis avaldub punakate märklauataoliste või ringjate laikudena, mille keskel esineb kehatüvel sageli vilt, naha koorumisena ning haavanditena suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmas. Naha- ja limaskestade reaktsioonidele võivad eelneada palavik ja gripile iseloomulikud sümptomid. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Grasusteki kasutamine ning võtke viivitamata ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda. Vt ka lõik 2.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Grasusteki säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil pärast märget „Kõlblik kuni: / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Te võite Grasusteki külmkapist välja võtta ja hoida mitte kauem kui 3 ööpäeva toatemperatuuril (kuni 30 °C). Kui süstel on külmkapist välja võetud ja soojenenud toatemperatuurini (kuni 30 °C), tuleb see 3 päeva jooksul ära kasutada või hävitada.

Mitte lasta külmuda. Grasusteki võib kasutada, kui see on ühekordselt kogemata külmunud kuni 24 tundi.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et see on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Grasustek sisaldab**

- Toimeaine on pegfilgrastiim. Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 ja süstevesi (vt lõik 2).

### **Kuidas Grasustek välja näeb ja pakendi sisu**

Grasustek on selge värvitu süstelahus süstlis (6 mg/0,6 ml).

Ühes pakendis on 1 klaasist süstel (I tüüpi klaasist), millele on kinnitatud roostevabast terasest nõel ja nõelakate. Süstlil on automaatne nõelakaitse.

### **Müügiloa hoidja**

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Saksamaa

### **Tootja**

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **Ελλάδα**

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

#### **България**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ísland**

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

#### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Könyves Kálmán körút 11/C  
1097 Budapest

#### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

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

#### **Latvija**

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

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

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}**

#### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Tel: + 48 22 375 92 00

#### **Osterreich**

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

#### **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

#### **Slovenija**

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

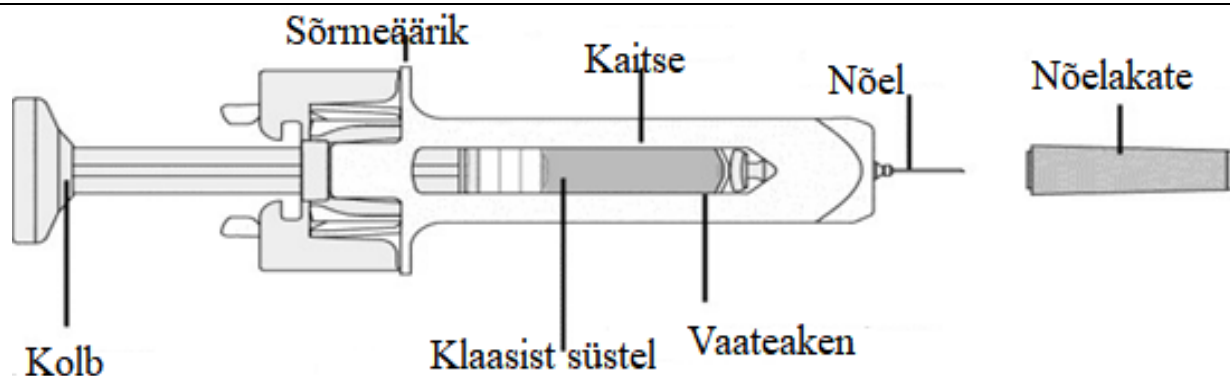
#### **France**

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

## Kasutusjuhend

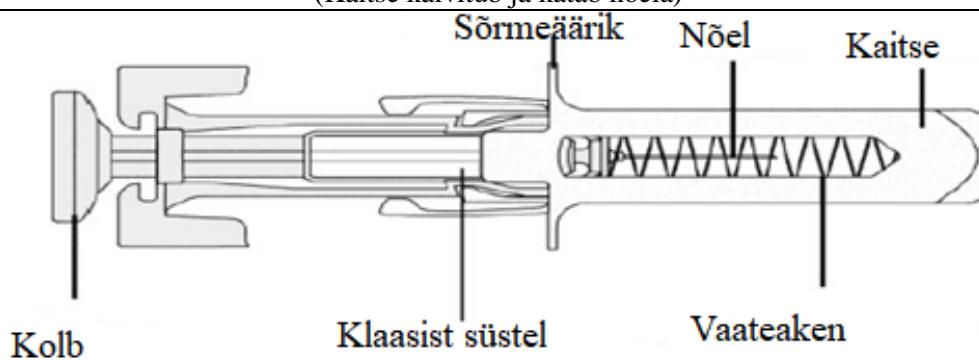
### Osade selgitus

#### Süstel enne manustamist



**Ettevaatust!** Süstli ettevalmistamise ajal ärge puudutage kolbi ja nõela. Turvamehhanism käivitub tavaliselt nimetissõrmega kolvile avaldatud surve tagajärjel

#### Süstel pärast manustamist (Kaitse käivitub ja katab nõela)



## Tähelepanu!

### Enne Grasusteki automaatse nõelakaitsega süstli kasutamist lugege järgmist olulist teavet!

- On väga oluline et te ei süstiks ennast ega kedagi teist enne, kui olete oma arstilt või tervishoiutöötajalt vastava koolituse saanud.
  - Grasusteki süstitakse nahaalusesse koesse (subkutaanne süste).
  - ✘ **Ärge** eemaldage halli nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
  - ✘ Kui süstel on kukkunud kõvale pinnale, **ei tohi** seda kasutada. Kasutage uut süstlit ja teavitage oma arsti või tervishoiutöötajat.
  - ✘ **Ärge** püüdke süstlit aktiveerida enne süstima hakkamist.
  - ✘ **Ärge** püüdke eemaldada süstlit läbipaistvat turvakaitset.
  - ✘ **Ärge** püüdke enne süstimist eemaldada süstli silindrile kinnitatud eemaldatavat etiketti.
- Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

### 1. etapp. Ettevalmistus

- A. Võtke süstlialus pakendist välja ja pange valmis süstimiseks vajalikud vahendid: alkoholis niisutatud lapid, vatitupsud või marlilapid, plaaster ja mahuti teravate jäätmete äraviskamiseks.

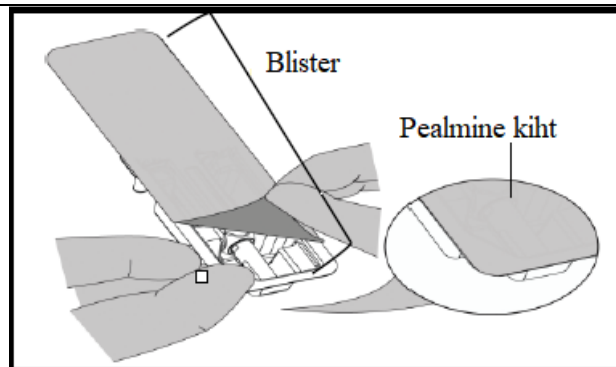
Mugavamaks süstimiseks jätke süstel enne süstimist 30 minutiks toatemperatuurile. Peske käsi hoolikalt seebi ja veega.

Asetage uus süstel ja teised vahendid puhtale, hästivalgustatud pinnale.

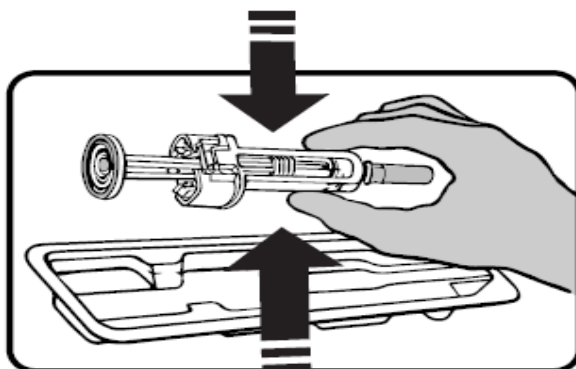
- ✘ .....**Ärge** kasutage süstli soojendamiseks kuuma vett ega mikrolaineahju.
- ✘ **Ärge** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- ✘ .....**Ärge** loksutage süstlit.

**Hoidke süstlid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

- B. Hoiatus/ettevaatusabinõu: veenduge, et pakendis ei oleks lahtitulnud osakesi ega vedelikku. Kahtluse korral **ÄRGE** avage pakendit, vaid võtke uus. Blisterpakendi avamiseks eemaldage blisterpakendi pealmine kiht kogu pikkuses, nagu joonisel näidatud.



C. Hoiatus/ettevaatusabinõu: **ÄRGE** hoidke süstli kolvist ega nõelakattest. **Võtke süstel blisterpakendist välja, nagu joonisel näidatud.**



D. **Kontrollige süstlis olevat ravimit läbi süstli vaateakna.**

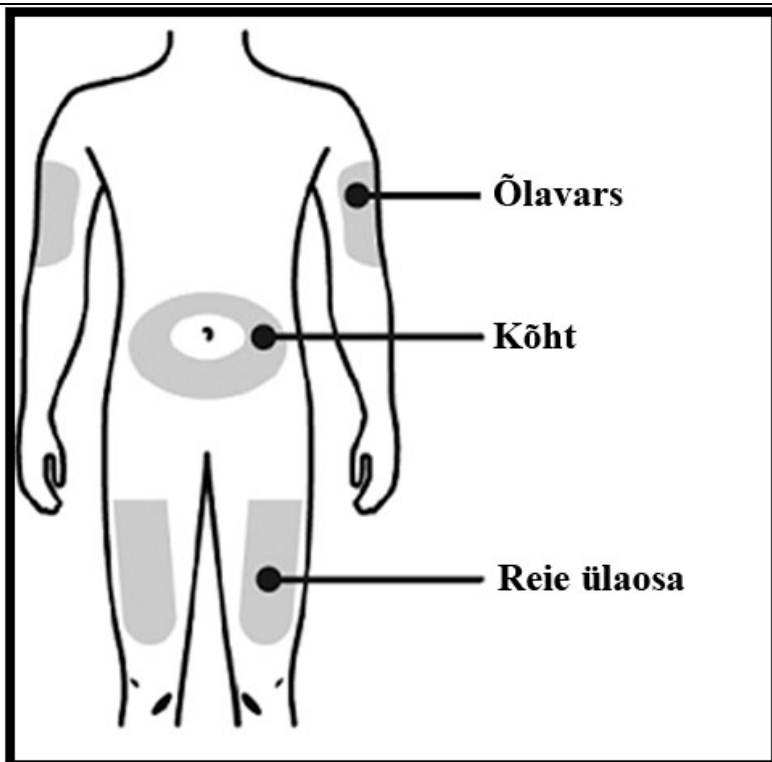
✘ **Ärge** kasutage süstlit, kui:

- ravim on hägune või sisaldab osakesi. Vedelik peab olema läbipaistev ja värvitu;
- kui mis tahes osa näib olevat mõranenud või katki;
- kui hall nõelakate puudub või kui see ei ole kindlalt kinnitatud;
- kui etiketile trükitud kõlblikkusaja kuu viimane päev on möödas.

Igal neist juhtudest teavitage oma arsti või tervishoiutöötajat.

## 2. etapp. Valmistumine

A. Peske käed korralikult puhtaks. Valmistage süstekoht ette ja puhastage.



Süstekohana võite kasutada:

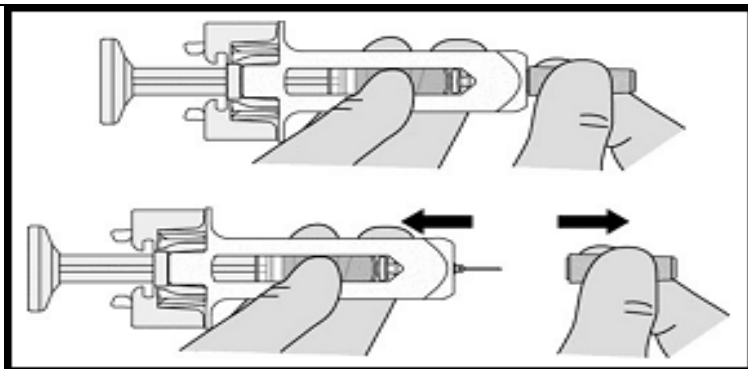
- reie ülaosa;
- kõhupiirkonda, välja arvatud 5 sentimeetrine ala naba ümber;
- õlavarre väliskülge (ainult, kui teid süstib keegi teine).

Puhastage süsteukoht alkoholis niisutatud lapiga. Laske nahal kuivada.

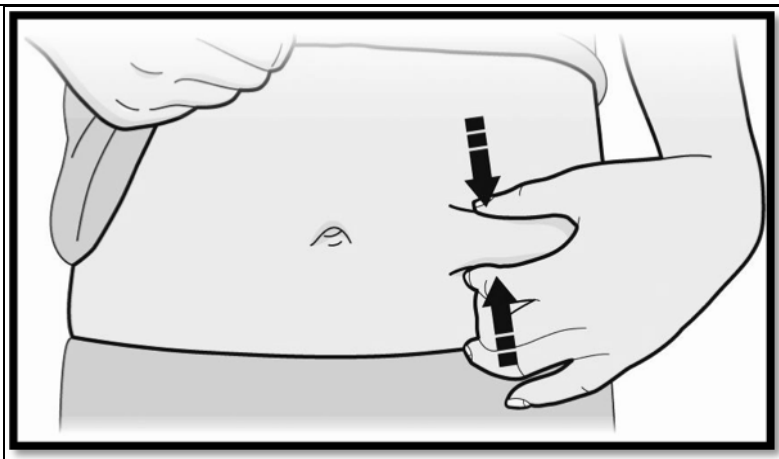
✘ **Ärge** puudutage süsteukohta enne süstimist.

❗ ..Süstida **ei tohi** piirkondadesse, kus nahk on hell, verevalumiga, punetav või tihkenenud.  
Vältige süstimist armide ja venitusarmide piirkonda.

**B.** Hoiatus/ettevaatusabinõu: **ÄRGE** väänake nõelakatet ja ärge puutuge nõela ega kolbi. Tõmmake nõelakate ära otse, nagu joonisel näidatud; vigastuste ja nõela painutamise vältimiseks hoidke nõelakaitset.



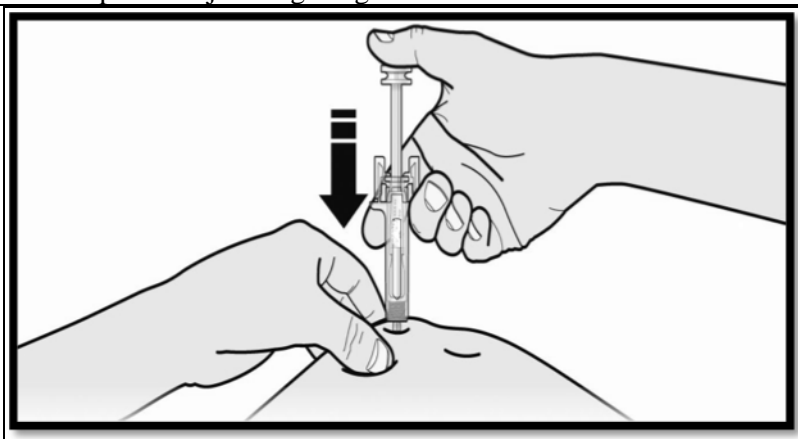
**C.** Naha pinguldamiseks pigistage süsteukohta.



Süstimise ajal tuleb nahka jätkuvalt pingul hoida.

### 3. etapp. Süstimine

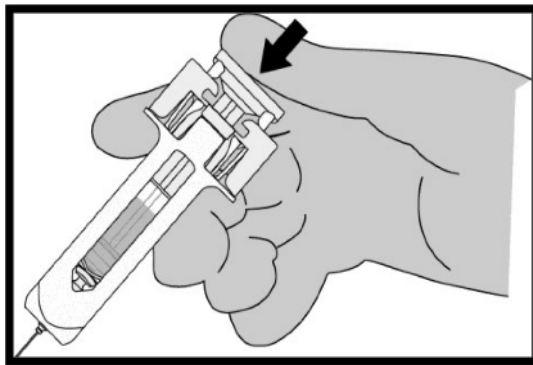
**A.** **TORGAKE** nõel naha alla.  
Vajutage kolvile, hoides samal ajal sõrmeäärikutest.  
Suruge kolb lõpuni alla ja süstige kogu lahus naha alla.



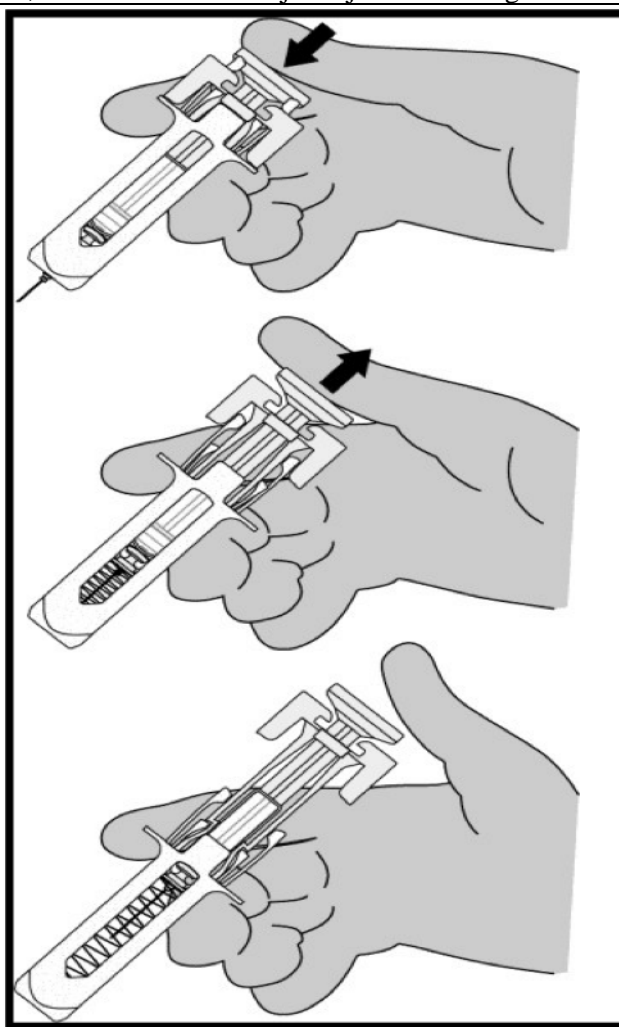
✘ **Ärge** puudutage süsteukohta enne süstimist.



**B.** Nõelakaitse käivitamiseks tuleb kogu annus ära süstida.



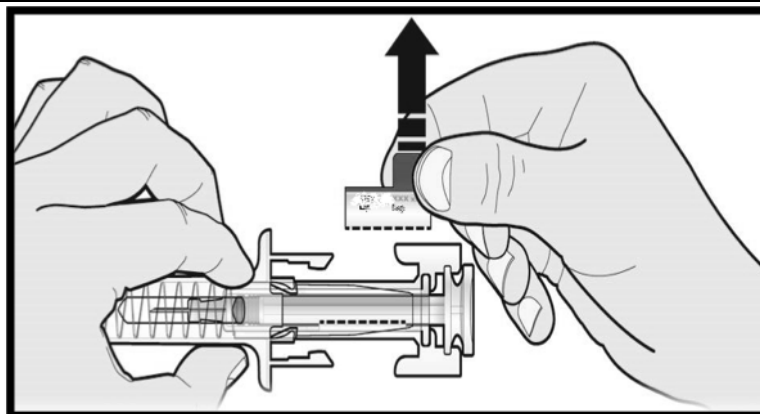
**C.** Pärast süstimise lõpetamist võib jätkata ühel alltoodud viisidest.  
- Eemaldage nõel nahast ja vabastage kolb, kuni nõel on kogu ulatuses nõelakaitsega kaetud.  
- Vabastage kolb, kuni nõel on kaetud ja seejärel eemaldage süstel süstekohast.



Hoiatus/ettevaatusabinõu: kui nõelakaitse ei käivitu või käivitub vaid osaliselt, visake süstel ära ilma nõelakaitset välja vahetamata.

### Ainult tervishoiutöötajatele

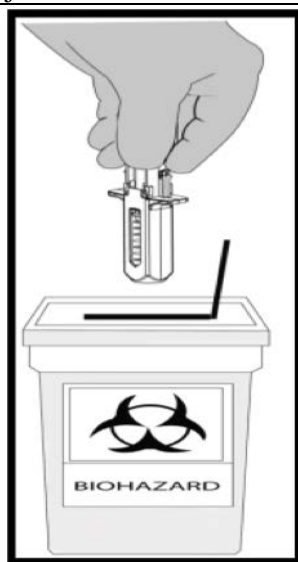
Ravimi kaubanduslik nimetus tuleb selgelt märkida patsiendi toimikusse.



Pöörake kolb sellisesse asendisse, et saaksite süstli etiketi eemaldada.

### 4. etapp. Lõpetamine

- A.** Visake kasutatud süstel viivitamatult teravate jäätmete mahutisse või hävitage see tervishoiutöötajalt saadud juhiste kohaselt.



Ravimid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Hoidke teravate jäätmete mahutit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

✘ .....**Ärge** kasutage süstlit korduvalt.

✘ **Ärge** saatke süstleid taaskasutusse ega visake olmejäätmete hulka.

- B.** Kontrollige süstekohta.

Süstekoha veritsuse korral vajutage sellele vatitups või marlilapp. Süstekohta **ei tohi** hõõruda. Vajadusel võite katta plaastriga.