

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Grasustek 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela**.

* Proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

** Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje pegfilgrastimom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jednokratna doza od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) pegfilgrastima preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u djece nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one s terminalnim stadijem bolesti bubrega.

Način primjene

Grasustek se injicira supkutano. Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka mora se jasno evidentirati u bolesnikovo medicinskoj dokumentaciji.

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloidnom leukemijom (AML) (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro*, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloidnih stanica *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloidnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom AML, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloidnoj leukemiji od AML.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s *de novo* AML mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF). Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti prethodni znaci akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati te primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište, pegfilgrastim je zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.8). Pratite bolesnike s rakom dojke i pluća zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom propisivati pegfilgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i pojavom vazookluzivnih kriza.

Leukocitoza

Broj leukocita od $100 \times 10^9/L$ ili više primijećen je u manje od 1 % bolesnika koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze. Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi $50 \times 10^9/L$, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora

trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tijekom primjene pegfilgrastima u bolesnika razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti tog bolesnika liječiti pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim, do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prekida primjene G-CSF-a. Vidjeti dio 4.8.

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih davatelja nije odgovarajuće ispitana.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

Pomoćne tvari

Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, odnosno sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeloidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena pegfilgrastima i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost Grasusteka nisu ispitivani u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Grasustek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Grasustek uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na svojstva reprodukcije ili plodnost muških i ženskih štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pegfilgrastim ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često $\geq 1/10$) i mišićno-koštana bol (često $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Bol u kostima je uglavnom bila blaga do umjerena, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene G-CSF-a ; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često u bolesnika s anemijom srpastih stanica) (vidjeti dio 4.4).

Sažeti tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom ¹ Akutna mijeloična leukemija ¹		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija ¹ Leukocitoza ¹	Anemija srpastih stanica s krizom ² Splenomegalija ² Ruptura slezene ²		
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ¹				
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara ¹	Aortitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Akutni respiratorni distress sindrom ² , Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućna hemoragija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina ¹				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatiza) ^{1,2} , Kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija,			

sustava i vezivnog tkiva		artralgija, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Glomerulonefritis ²		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja ¹ Ne-kardijalna bol u prsištu	Reakcije na mjestu injiciranja ²		
Pretrage			Povišena razina laktat dehidrogenaze i alkalne fosfataze ¹ ; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST ¹		

¹ Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

² Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika. Kategorija učestalosti procijenjena je statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i postojeća hematološka zloćudna bolest.

U bolesnika liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često), kao i bol na mjestu injiciranja (često), javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita > 100 x 10⁹/l) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razina laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju vrlo često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećani rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja lijekom ~~Grasustek~~ pegfilgrastimom zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92 %) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80 %) i 12-21 godina (67 %), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih reakcija. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktori stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13.

Grasustek je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom polietilen-glikola (PEG) od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa.

Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofili nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, *in vitro*, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnika s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV, podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40 %. U jednom ispitivanju (n = 157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95 % CI – 0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13 %, a 20 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7 %, 95 % CI od -19 %, 5 %). U drugom ispitivanju (n = 310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje

trajanje neutropenije 4. stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95 % CI -0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9 %, a u bolesnika liječenih filgrastimom 18 % (razlika 9 %, 95 % CI -16,8 %; -1,1 %).

U placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnika s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10 – 20 % (docetaksel 100 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnika tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnika randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1 % prema 17 %, $p < 0,001$). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1 % prema 14 %, $p < 0,001$ te 2 % prema 10 %, $p < 0,001$).

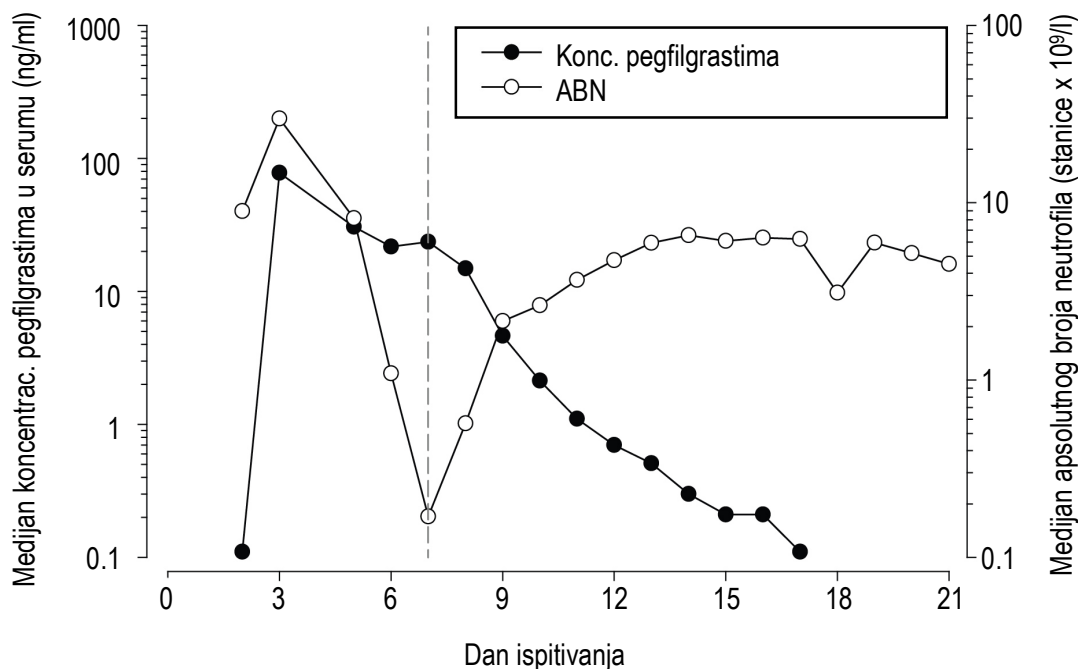
U malom ($n = 83$), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanim tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom ($n = 37$), randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II u pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili $< 0,5 \times 10^9 /l$) u mlađe djece u dobi od 0 – 5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 – 11 i 12 – 21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je uočena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi od 0 – 5 godina (75 %) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6 – 11 i 12 – 21 godine (70 % odnosno 33 %) te odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulatornim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofilima ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre ili bubrega utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze ($n = 31$), različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalni stadij bolesti bubrega, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

Ograničeni podaci pokazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 5 godina) imala su veću srednju ekspoziciju pegfilgrastimu (AUC) ($\pm$ standardno odstupanje) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 – 11, odnosno 12 – 21 godine ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ te $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 – 5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II-IV, koji su primali 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost

(gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Istraživanja kod štakora ukazala su na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat *
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

*Natrijev acetat nastaje titracijom ledene acetatne kiseline s natrijevim hidroksidom.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Grasustek se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) jednokratno, tijekom najviše 72 sata. Grasustek ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora ukloniti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost lijeka Grasustek.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s gumenim čepom i iglom od nehrđajućeg čelika s automatskim štitnikom za iglu. Igla ima fleksibilan, čvrst štitnik.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu (0,6 ml) koja se isporučuje u pakiranju od jedne štrcaljke.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe, potrebno je provjeriti sadrži li otopina Grasusteka vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije upotrebe štrcaljke pričekajte da napunjena štrcaljka za ručno davanje dosegne sobnu temperaturu 30 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1375/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20 lipanj 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U
PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg,
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

☐ **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU
LIJEKA**

☐ **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- ☐ na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- ☐ prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SA ŠTRCALJKOM U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Grasustek 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitat 20, voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu (0,6 ml).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Važno: Prije rukovanja napunjenom štrcaljkom pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1375/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Grasustek 6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Grasustek 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Juta Pharma GmbH

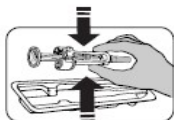
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Važno: Prije rukovanja napunjenom štrcaljkom pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Juta Pharma GmbH

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Grasustek 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki pegfilgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- ☐ Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- ☐ Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- ☐ Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- ☐ Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Grasustek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grasustek
3. Kako primjenjivati Grasustek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Grasustek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Grasustek i za što se koristi

Grasustek je namijenjen za primjenu u odraslih bolesnika od navršene 18. godine nadalje.

Grasustek sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bjelančevina dobivena biotehnološkim postupkom u bakteriji *E.coli*. Pripada grupi bjelančevina naziva citokini i vrlo je sličan prirodnoj bjelančevini (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) koju stvara Vaše vlastito tijelo.

Grasustek se primjenjuje za smanjenje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom), koji se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao lijek Grasustek za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grasustek

Nemojte primjenjivati Grasustek

- ☐ ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, bjelančevine dobivene iz *E. coli*, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Grasustek:

- ako imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog pritiska, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksa), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe;
- ako počnete kašljati, imate vrućicu ili otežano disanje. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma odraslih (ARDS);
- ako imate znakove jedne od sljedećih ili kombinacije sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđom učestalošću mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće, te opći osjećaj umora.

Ovo mogu biti znakovi stanja koje se zove „sindrom povećane propusnosti kapilara” koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4;

- ako osjetite bol u lijevom gornjem dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene);
- ako ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rendgenski nalaz pluća (plućna infiltracija);
- ako imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjenom broj krvnih pločica koji može uzrokovati poremećaje u zgrušavanju (trombocitopenija). Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako bolujete od anemije srpastih stanica. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako ste bolesnik s rakom dojke ili pluća. Grasustek u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom može povećati rizik od prekancerozne bolesti krvi zvane mijelodisplastični sindrom (MDS) ili raka krvi zvanog akutna mijeloična leukemija (AML). Simptomi mogu uključivati umor, vrućicu i lako stvaranje krvnih podljeva ili krvarenje.
- ako primijetite iznenadne znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje, to bi mogli biti znakovi teške alergijske reakcije.
- ako primijetite simptome U bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko je zabilježena upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer Grasustek može oštetiti sitne filtere unutar Vaših bubrega (glomerulonefritis).

Prijavljene su teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom) povezane s primjenom lijeka Grasustek. Prestanite s primjenom lijeka Grasustek i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4.

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate ili postoji neposredna opasnost od razvoja oblika raka krvi, ne biste trebali primjenjivati Grasustek, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Drugi lijekovi i Grasustek

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Grasustek nije ispitivan u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

- ☐ ako ste trudni ili dojite;

- ☐ ako sumnjate da ste trudni; ili
- ☐ ako planirate imati dijete.

Ukoliko zatrudnite tijekom liječenja lijekom Grasustek, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako primjenjujete Grasustek morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Grasustek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Grasustek sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat

Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj dozi od 6 mg, što odgovara 50 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg doze, odnosno sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Grasustek

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je jedna napunjena štrcaljka od 6 mg primijenjena potkožnom injekcijom (injekcija pod kožu), koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Samostalno davanje Grasusteka

Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako si sami injicirate lijek Grasustek. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati lijek Grasustek potražite na kraju ove upute o lijeku.

Ne tresite snažno Grasustek jer to može utjecati na njegovu aktivnost.

Ako primijenite više Grasusteka nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Grasustek nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Grasustek

Ako sami injicirate lijek i zaboravili ste si dati svoju dozu Grasusteka, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ako imate neku od navedenih nuspojava ili kombinaciju navedenih nuspojava:

- ☐ oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može se javiti u do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu medicinsku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- ☐ bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- ☐ mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima.
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene.
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene su imali smrtni ishod. Ako osjetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Molimo obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignute, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu.
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje sitnih filtera unutar bubrega (glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.
- iskašljavanje krvi (hemoptiza).
- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML]).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- ☐ upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- ☐ krvarenje iz pluća (plućna hemoragija).
- ☐ Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti kao crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima, čemu može prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Prestanite koristiti lijek Grasustek ako razvijete ove simptome i obratite se liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć. Vidjeti i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). * Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Grasustek

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „Rok valjanosti/EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Lijek Grasustek možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C), ali ne dulje od 3 dana. Kada štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 30 °C) mora se upotrijebiti u roku od 3 dana ili zbrinuti.

Ne zamrzavati. Grasustek se može upotrijebiti ako je bio slučajno zamrznut jednokratno i kraće od 24 sata.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Grasustek sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitat 20 i voda za injekcije. Vidjeti dio 2.

Kako Grasustek izgleda i sadržaj pakiranja

Grasustek je bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

U svakom pakiranju nalazi se 1 napunjena staklena štrcaljka s pripojenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom za iglu.

Napunjena štrcaljka (u blisteru ili bez blistera) dostupna je s automatskim štitnikom za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ελλάδα

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

România

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

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.,
Prahá1-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
Tālrs.: +371 64 412-474

België / Belgique / Belgien, España, Ireland,

България

Zentiva, k.s.
86, Bulgaria Blvd.
Sofia 1680, Bulgaria
Тел: + 359 2 24417136

Ísland

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

Polska

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

Österreich

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

Slovenská republika

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

Deutschland

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

Sverige, Danmark, Norge

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

Lietuva

SIA „Unikmed Baltija“
Ģertrūdos 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

**Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta,
Nederland, Portugal, United Kingdom
(Northern Ireland)**
Juta Pharma GmbH
Tel: +49(0)461995799-0

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

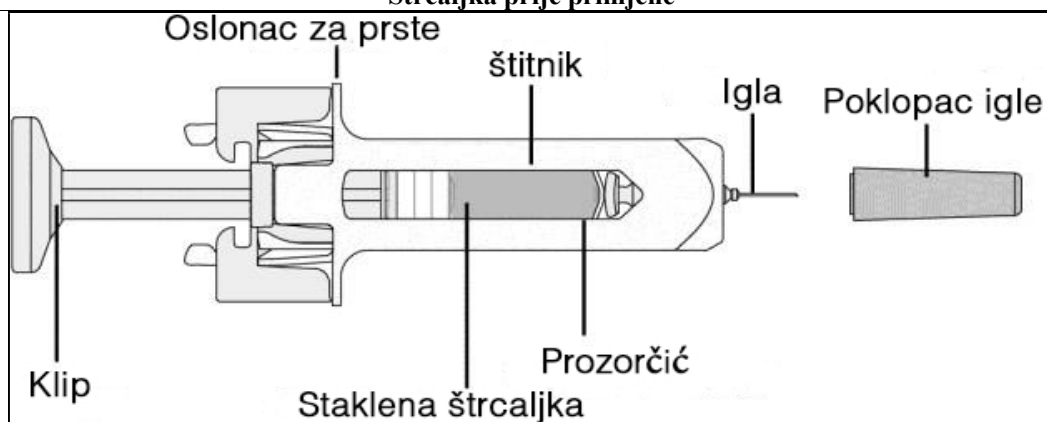
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu:

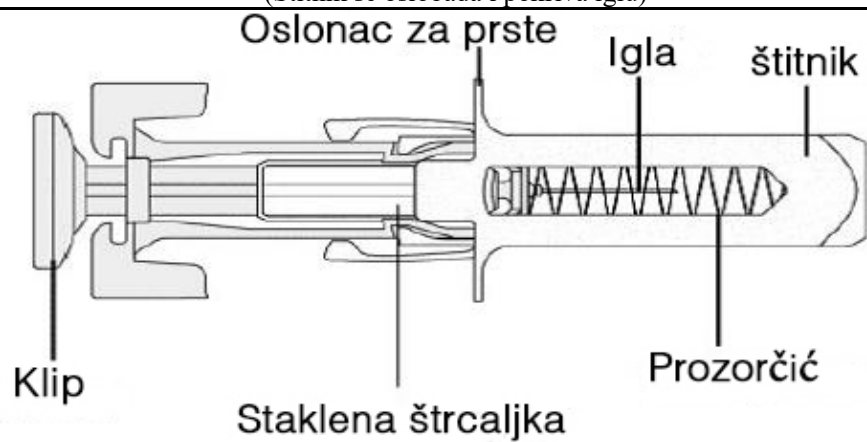
Priručnik o dijelovima

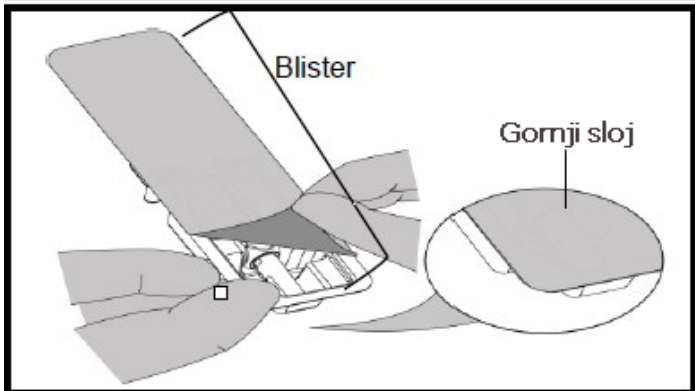
Štrcaljka prije primjene

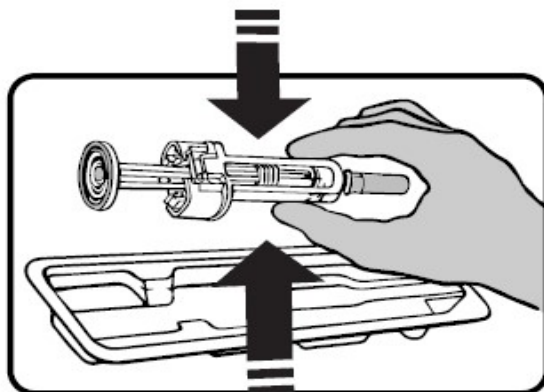


Oprez: Tijekom pripreme štrcaljke izbjegavajte dirati klip i iglu jer se zaštita za iglu aktivira pritiskom klipa na štrcaljku.

Štrcaljka poslije primjene
(Štitnik se oslobađa i pokriva iglu)



Važno	
Prije korištenja Grasustek napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom za iglu, pročitajte ove važne informacije: ☐ Važno je da ne pokušavate dati sebi injekciju ukoliko niste prošli obuku kod svojeg liječnika ili zdravstvenog radnika. ☐ Grasustek se daje kao injekcija u tkivo odmah ispod kože (potkožna injekcija). ☒ Ne uklanjajte sivu kapicu igle s napunjene štrcaljke dok niste spremni injicirati. ☒ Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ukoliko je prethodno pala na tvrdu površinu. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i pozovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika. ☒ Ne pokušavajte aktivirati napunjenu štrcaljku prije injiciranja. ☒ Ne pokušavajte ukloniti prozirni sigurnosni štitnik s napunjene štrcaljke. ☒ Ne pokušavajte odlijepiti odvojivu naljepnicu sa spremnika napunjene štrcaljke prije primjene injekcije. Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.	
Korak 1: Priprema	
A.	Izvadite podlogu napunjene štrcaljke iz pakiranja i prikupite pribor potreban za davanje injekcije: alkoholne maramice, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije uključeno). Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi otprilike 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom. Položite novu napunjenu štrcaljku i pribor na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu. ☒ Ne pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica. ☒ Ne izlažite napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti. ☒ Ne tresite napunjenu štrcaljku. Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.
B.	Upozorenje/mjera opreza: Provjerite da u pakiranju nema slabo pričvršćenih dijelova ili tekućine. U slučaju sumnje NE otvarajte pakiranje nego umjesto njega uzmite drugo pakiranje. Otvorite blister odljepljivanjem gornjeg sloja s cijelog blistera kao što je prikazano.
	
C.	Upozorenje/mjera opreza: NE vadite štrcaljku hvatanjem za klip ili poklopac igle. Izvadite napunjenu štrcaljku iz blistera na način kako je prikazano.



D. **Pregledajte sadržaj lijeka kroz prozorčić na napunjenoj štrcaljki.**

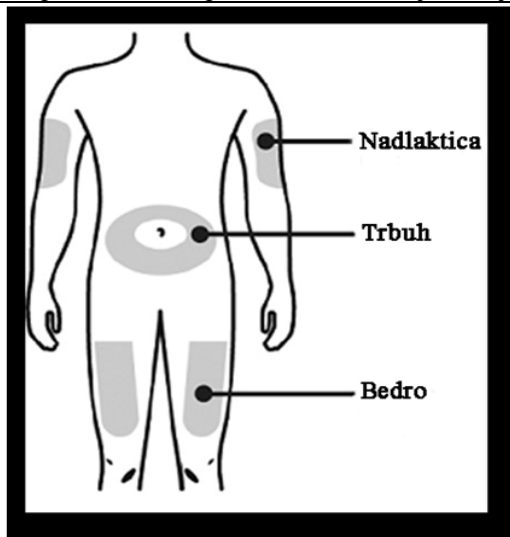
✗ **Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku:**

- ☐ Ukoliko lijek izgleda mutan ili su u njemu vidljive čestice. Lijek treba biti bistra i bezbojna tekućina.
- ☐ Ukoliko bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknut ili slomljen.
- ☐ Ukoliko nema sivog pokrova za iglu ili nije dobro pričvršćen.
- ☐ Ukoliko je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.

U svim navedenim slučajevima, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.

Korak 2: Pripremite se

A. **Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.**



Možete injicirati na sljedeća mjesta:

- ☐ Gornji dio bedra.
- ☐ Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka.
- ☐ Vanjsko područje nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju).

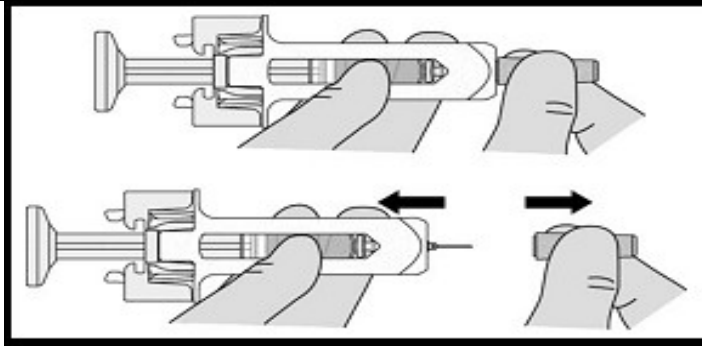
Očistite mjesto injiciranja vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se koža osuši.

✗ **Ne dirajte očišćeno mjesto prije injiciranja.**

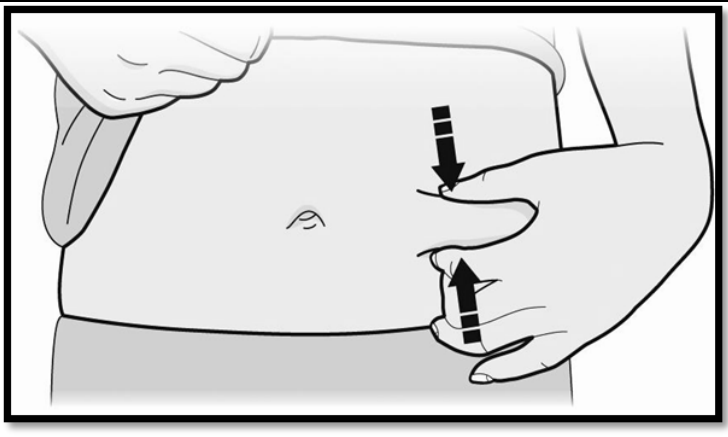


Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s krvnim podljevima, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

B.	Upozorenje/mjera opreza: NEMOJTE odvijati poklopac igle ili dirati iglu ili klip. Povucite poklopac igle ravno kako je prikazano na slici te primite za štitnik kako biste izbjegli ozljede ili savijanje igle.
----	---



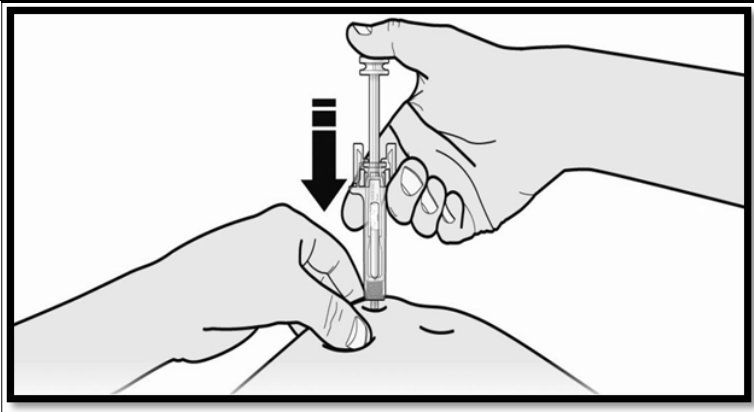
C.	Uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.
----	--



! Važno je držati nabor kože za vrijeme davanja injekcije.

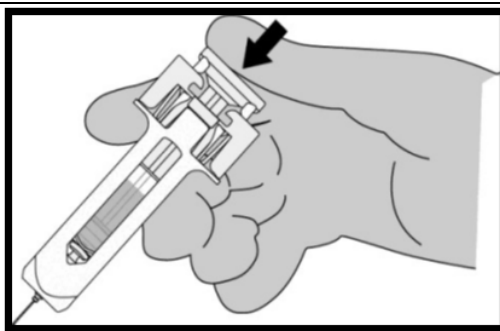
Korak 3: Injicirajte

A.	Injicirajte iglu na sljedeći način: Pogurnite klip dok prstima držite oslonac za prste. Gurajte klip sve do kraja kako biste injicirali cjelokupnu količinu otopine.
----	---

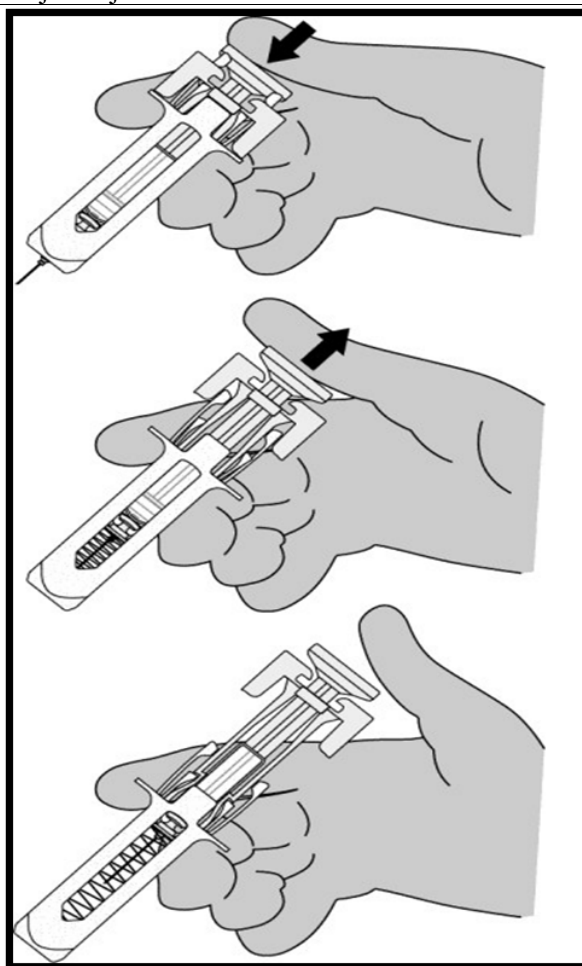


✗ Ne dirajte mjesto na koje ćete primijeniti injekciju.

B.	Potrebno je primijeniti cijelu dozu lijeka kako bi se otpustio štitnik.
----	---



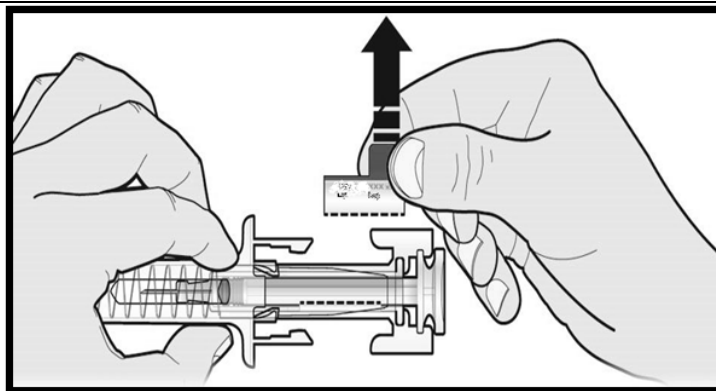
- C.
- Nakon što je primjena injekcije završena možete postupiti na jedan od dva načina:
- Odmaknite iglu od mjesta injiciranja i nakon toga otpuštajte klip sve dok cijela igla nije pokrivena štitnikom.
 - Otpuštajte klip sve dok igla nije pokrivena, a nakon toga odmaknite štrcaljku od mjesta injiciranja.



Upozorenje/mjera opreza: Ako štitnik nije aktiviran ili ako je samo djelomično aktiviran, bacite štrcaljku bez vraćanja poklopca igle na nju.

Samo za zdravstvene radnike

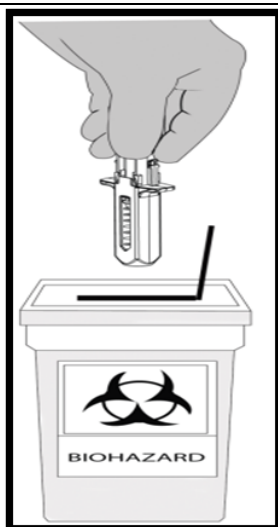
Zaštićeno ime primijenjenog lijeka mora se jasno navesti u bolesnikovo medicinskoj dokumentaciji.



Okrenite klip u položaj da možete odlijepiti naljepnicu štrcaljke.

Korak 4: Završni korak

- A.** Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštrog predmeta ili kako Vas je uputio zdravstveni radnik.



Lijekovi se trebaju odlagati u skladu s lokalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Štrcaljke i spremnik za odlaganje oštrog predmeta čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- ✗ **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- ✗ **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih bacati u kućni otpad.

- B.** Pregledajte mjesto injiciranja

Ukoliko ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.