

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grasustek 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim* in 0,6 mL di soluzione iniettabile. La concentrazione è di 10 mg/mL considerando solo la porzione proteica**.

*Prodotto in cellule di *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante e successiva coniugazione con polietilenglicole (PEG).

**La concentrazione è di 20 mg/mL se si include la porzione di molecola con PEG.

La potenza di questo prodotto non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina peghilata o non peghilata appartenente alla stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione iniettabile limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con pegfilgrastim deve essere iniziata e seguita da medici con esperienza in oncologia e/o ematologia.

Posologia

Si raccomanda una dose di 6 mg (una singola siringa preriempita) di pegfilgrastim per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim nei bambini non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pazienti con compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti di dose in pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale.

Modo di somministrazione

Grasustek è iniettato per via sottocutanea. L'iniezione deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Dati clinici limitati suggeriscono un effetto paragonabile di pegfilgrastim rispetto a filgrastim sul tempo di remissione da neutropenia grave in pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) *de novo* (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, gli effetti a lungo termine di pegfilgrastim nella LMA non sono stati stabiliti; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) può promuovere la crescita di cellule mieloidi *in vitro* e simili effetti possono essere osservati *in vitro* in alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim non sono state studiate nei pazienti con sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide cronica e nei pazienti con LMA secondaria; di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Si dovrà porre particolare attenzione per distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di LMA.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di pegfilgrastim in pazienti con LMA *de novo* di età < 55 anni con alterazione citogenetica t(15;17) non sono state studiate.

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi non sono state studiate. Questo medicinale non deve essere usato per aumentare le dosi della chemioterapia citotossica oltre quanto previsto dagli schemi posologici standard.

Eventi avversi polmonari

Sono state segnalate reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite interstiziale, in seguito alla somministrazione di G-CSF. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o polmonite potrebbero essere a maggior rischio (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea contemporaneamente a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e di un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a una conta elevata dei neutrofili, possono costituire i segni iniziali della sindrome da stress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). In tali circostanze, a discrezione del medico, la terapia con pegfilgrastim deve essere interrotta e istituito l'idoneo trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata segnalata in pazienti che ricevono filgrastim e pegfilgrastim. Generalmente, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti dopo riduzione della dose o sospensione di filgrastim e pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio dell'analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare è stata segnalata dopo somministrazione di G-CSF ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Sono stati segnalati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es. mediante esame clinico, ecografia). Nei pazienti che presentano dolore al quadrante superiore sinistro dell'addome o alla spalla deve essere presa in considerazione una diagnosi di rottura splenica.

Trombocitopenia e anemia

Il trattamento con il solo pegfilgrastim non preclude la trombocitopenia e l'anemia causate dal mantenimento di dosi pieni di chemioterapia mielosoppressiva secondo lo schema previsto. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che sono noti per causare trombocitopenia grave.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone

Nell'ambito dello studio osservazionale post-marketing, pegfilgrastim in combinazione con la chemioterapia e/o la radioterapia è stato associato a sviluppo della sindrome mielodisplastica (SMD) e della leucemia mieloide acuta (LMA) in pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone per segni e sintomi di SMD/LMA.

Anemia falciforme

Crisi falcemiche sono state associate all'uso di pegfilgrastim in pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il medico dovrà usare cautela nel prescrivere pegfilgrastim a pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme, dovrà mantenere controllati gli opportuni parametri clinici e di laboratorio e dovrà prestare attenzione alla possibile associazione tra questo medicinale e un ingrossamento della milza e una crisi vaso-occlusiva.

Leucocitosi

Valori di globuli bianchi (White Blood Cell, WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti trattati con pegfilgrastim. Non sono stati segnalati eventi avversi direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Tale incremento nella conta dei globuli bianchi è transitorio, viene tipicamente osservato dopo 24 - 48 ore dalla somministrazione ed è coerente con gli effetti farmacodinamici di questo medicinale. Coerentemente con gli effetti clinici e la possibilità di leucocitosi, deve essere effettuata una conta dei globuli bianchi (WBC) ad intervalli regolari durante la terapia. Se la conta dei leucociti supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il previsto nadir, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta immediatamente.

Ipersensibilità

In pazienti trattati con pegfilgrastim sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Il trattamento con pegfilgrastim deve essere sospeso permanentemente in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Pegfilgrastim non deve essere somministrato a pazienti con una storia di ipersensibilità a pegfilgrastim o a filgrastim. Se si verifica una reazione allergica seria, deve essere somministrata un'appropriate terapia, seguita da un attento follow-up del paziente per diversi giorni.

Sindrome di Stevens-Johnson

Associata al trattamento con pegfilgrastim è stata raramente osservata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che può essere pericolosa per la vita o fatale. Se il paziente ha sviluppato la SJS con l'uso di pegfilgrastim, per tale paziente il trattamento con pegfilgrastim non deve essere mai più utilizzato.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. La probabilità di generare anticorpi contro pegfilgrastim è generalmente bassa. Con tutti i biologici è atteso lo sviluppo di anticorpi leganti; tuttavia, ad oggi essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

Aortite

È stata segnalata aortite dopo la somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. I sintomi manifestati comprendevano febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori infiammatori (ad es. proteina c-reattiva e conta dei globuli bianchi). Nella maggior parte dei casi l'aortite è stata diagnosticata mediante TAC e si è generalmente risolta dopo la sospensione di G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Altre avvertenze

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim nella mobilitazione delle cellule progenitrici ematopoietiche nei pazienti o in donatori sani non sono state adeguatamente valutate.

L'aumentata attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stata associata a referti radiologici ossei transitoriamente positivi. Questo aspetto deve essere considerato nell'interpretazione dei dati radiologici.

Eccipienti

Sorbitolo

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) nella dose da 6 mg, cioè è praticamente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Data la potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica delle cellule mieloidi in rapida divisione, pegfilgrastim deve essere somministrato almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica. Negli studi clinici, la somministrazione di pegfilgrastim 14 giorni prima della chemioterapia si è dimostrata sicura. L'uso di pegfilgrastim in concomitanza con alcun chemioterapico non è stato valutato nei pazienti. In modelli animali, si è osservato che la somministrazione contemporanea di pegfilgrastim e 5-fluorouracile (5-FU) o altri antimetaboliti potenzia la mielosoppressione.

Gli studi clinici non hanno indagato in modo specifico le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e con le citochine.

Non è stata studiata in modo specifico la potenziale interazione con il litio, il quale anch'esso promuove il rilascio di neutrofili. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

La sicurezza ed efficacia di Grasustek non sono state valutate in pazienti che ricevevano una chemioterapia associata a mielosoppressione ritardata, come le nitrosouree.

Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni o sul metabolismo; gli studi clinici non hanno peraltro evidenziato interazioni di pegfilgrastim con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegfilgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pegfilgrastim non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pegfilgrastim/metaboliti nel latte materno. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa in considerazione la decisione di sospendere l'allattamento al seno o sospendere/cessare la terapia a base di Grasustek tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Pegfilgrastim non ha avuto effetti sulla performance riproduttiva o sulla fertilità in ratti maschi o femmine alla dose cumulativa settimanale di circa 6 - 9 volte la dose più alta raccomandata nell'uomo (calcolata in base alla superficie corporea) (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pegfilgrastim non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più di frequente sono state il dolore osseo (molto comune $\geq 1/10$) e il dolore muscoloscheletrico (comune $\geq 1/100$, $< 1/10$). Il dolore osseo era generalmente di entità lieve o moderata, transitorio e nella maggior parte dei pazienti era controllabile con i comuni analgesici.

Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità, inclusi rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea, eritema, vampate di calore e ipotensione, con la prima somministrazione o con somministrazioni successive di pegfilgrastim (non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Reazioni allergiche gravi, inclusa l'anafilassi, possono manifestarsi in pazienti che ricevono pegfilgrastim (non comuni) (vedere paragrafo 4.4).

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata segnalata come non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a

chemioterapia in seguito alla somministrazione di G-CSF; vedere paragrafo 4.4 e il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” sotto riportato.

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune.

Sono stati segnalati casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate reazioni avverse polmonari non comuni comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Casi non comuni, hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o ARDS che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme sono stati segnalati casi isolati di crisi falcemiche (non comuni in pazienti con anemia falciforme) (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

I dati nella tabella sottostante descrivono le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee. Nell’ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di serietà decrescente.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Sindrome mielodisplastica ¹ Leucemia mieloide acuta ¹		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia ¹ ; Leucocitosi ¹	Anemia a cellule falciformi con crisi ² ; Splenomegalia ² ; Rottura splenica ²		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità; Anafilassi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Acido urico aumentato		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹				
Patologie vascolari			Sindrome da perdita capillare ¹	Aortite	
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche			Sindrome da stress respiratorio acuto ² ; Reazioni avverse polmonari (polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare) Emottisi	Emorragia polmonare	
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹				
Patologie della			Sindrome di Sweet	Sindrome di	

cute e del tessuto sottocutaneo			(dermatosi neutrofila febbrile acuta) ^{1,2} ; Vasculite cutanea ^{1,2}	Stevens-Johnson	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Dolore muscoloscheletrico (mialgia, artralgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo)			
Patologie renali e urinarie			Glomerulonefrite ²		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede d'iniezione ¹ Reazioni in sede di applicazione ¹ Dolore toracico non cardiaco	Reazioni in sede di iniezione ²		
Esami diagnostici			Lattato deidrogenasi e fosfatasi alcalina aumentate ¹ ; Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST ¹		

¹ Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" sotto riportato.

² Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing di pegfilgrastim, ma non è stata osservata negli studi clinici randomizzati e controllati negli adulti. La classe di frequenza è stata determinata con un calcolo statistico basato su 1.576 pazienti trattati con pegfilgrastim in nove studi clinici randomizzati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati dei casi non comuni di Sindrome di Sweet, sebbene in alcuni casi possa avere contribuito la sottostante presenza di neoplasie ematologiche.

Sono stati segnalati eventi non comuni di vasculite cutanea in pazienti trattati con pegfilgrastim. Il meccanismo che causa la vasculite nei pazienti trattati con pegfilgrastim è sconosciuto.

Reazioni al sito di iniezione, comprendenti eritema al sito di iniezione (non comune) così come il dolore al sito di iniezione (comune) si sono verificati al momento del trattamento iniziale o dei successivi trattamenti con pegfilgrastim.

Sono stati segnalati casi comuni di leucocitosi (conta dei globuli bianchi [WBC] > 100 × 10⁹/L) (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con pegfilgrastim dopo chemioterapia citotossica, aumenti reversibili, di grado lieve o moderato di acido urico e fosfatasi alcalina, non accompagnati da sintomi clinici, sono non comuni; aumenti reversibili, di grado lieve o moderato di lattato deidrogenasi, non accompagnati da sintomi clinici, sono non comuni.

Nausea e cefalea sono state osservate molto comunemente nei pazienti che ricevevano chemioterapia.

Casi non comuni, di aumento dei test di funzionalità epatica (LFTs) per alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST), sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto pegfilgrastim dopo la chemioterapia citotossica. Questi aumenti sono transitori e reversibili.

In uno studio epidemiologico su pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone si è osservato un maggiore rischio di SMD/LMA dopo trattamento con pegfilgrastim in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi comuni di trombocitopenia

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing, con l'utilizzo di G-CSF. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stanno assumendo più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza sull'uso nei bambini è limitata. È stata osservata una frequenza più alta di reazioni avverse serie nei bambini di età 0-5 anni (92%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni rispettivamente (80% e 67%) e agli adulti. L'evento avverso più comune segnalato è stato il dolore osseo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Una dose singola di 300 mcg/kg è stata somministrata, per via sottocutanea, ad un numero limitato di volontari sani e in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, senza gravi reazioni avverse. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli in soggetti che hanno ricevuto dosi più basse di pegfilgrastim.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattore stimolante le colonie; codice ATC: L03AA13

Grasustek è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore umano stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili dal midollo osseo. Pegfilgrastim è composto da una molecola di G-CSF umano ricombinante (r-metHuG-CSF) legata con legame covalente a una singola molecola di polietilenglicole (PEG) di 20 kd. Pegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale. Pegfilgrastim e filgrastim hanno un identico meccanismo di azione e provocano un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con incrementi trascurabili dei monociti e/o dei linfociti. Analogamente al filgrastim, i neutrofili prodotti in risposta a pegfilgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da valutazioni dell'attività chemiotattica e fagocitaria. Come altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha dimostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane. Il G-CSF può favorire la crescita *in vitro* di cellule mieloidi, anche maligne e simili effetti possono essere rilevati *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

In due studi randomizzati, in doppio cieco, pivotal, in pazienti con cancro della mammella in stadio II-IV ad alto rischio sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva, comprendente doxorubicina e

docetaxel, l'uso di pegfilgrastim come dose singola una volta per ciclo ha ridotto la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in modo analogo a quanto osservato con somministrazioni giornaliere di filgrastim (mediana di 11 giorni di somministrazione). In assenza di supporto con fattori di crescita, è stato riportato che questo schema determina una neutropenia di grado 4 di durata media di 5-7 giorni, con un'incidenza di neutropenia febbrile del 30-40 %. In uno studio (n = 157) che utilizzava una dose fissa di 6 mg di pegfilgrastim, la durata media della neutropenia di grado 4 per il gruppo pegfilgrastim era 1,8 giorni, rispetto a 1,6 giorni nel gruppo filgrastim (differenza 0,23 giorni, IC al 95 %: -0,15, 0,63). Durante l'intero studio, il tasso di neutropenia febbrile era del 13 % nei pazienti trattati con pegfilgrastim rispetto al 20 % nei pazienti trattati con filgrastim (differenza 7%, IC al 95 %: -19 %, 5 %). In un secondo studio (n = 310), che utilizzava una dose adattata al peso (100 mcg/kg), la durata media della neutropenia di grado 4 nel gruppo pegfilgrastim era 1,7 giorni, rispetto a 1,8 giorni nel gruppo filgrastim (differenza 0,03 giorni, IC al 95 %: -0,36, 0,30). Il tasso globale di neutropenia febbrile era del 9 % nei pazienti trattati con pegfilgrastim e del 18 % nei pazienti trattati con filgrastim (differenza 9%, IC al 95 %: -16,8 %, -1,1 %).

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo in pazienti con cancro della mammella l'effetto di pegfilgrastim sull'incidenza di neutropenia febbrile è stato valutato dopo somministrazione di un regime chemioterapico associato ad un'incidenza di neutropenia febbrile del 10-20% (docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane per 4 cicli). Novecentoventotto pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di pegfilgrastim o placebo circa 24 ore dopo chemioterapia in ogni ciclo (giorno 2). L'incidenza di neutropenia febbrile era inferiore nei pazienti randomizzati a ricevere pegfilgrastim rispetto al placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). L'incidenza di ospedalizzazioni e di uso di antinfettivi per via endovenosa associati ad una diagnosi clinica di neutropenia febbrile era più bassa nel gruppo pegfilgrastim rispetto al gruppo placebo (1 % versus 14 %, p < 0,001; e 2 % versus 10 % p < 0,001).

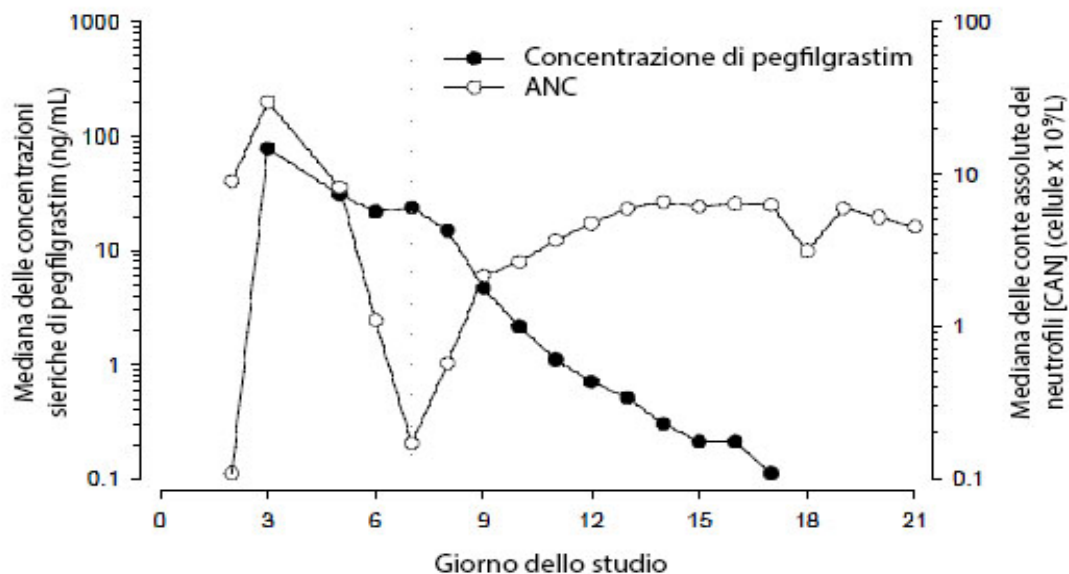
Uno studio su un campione limitato (n = 83) di Fase II, randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta *de novo* ha messo a confronto pegfilgrastim (dose singola di 6 mg) con filgrastim, somministrati durante la chemioterapia di induzione. Il tempo mediano di remissione dalla neutropenia grave è stato di 22 giorni in entrambi i gruppi di trattamento. L'esito a lungo termine non è stato studiato (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di fase II (n = 37) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatriche affette da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore di neutropenia grave (neutrofili < 0,5 x 10⁹/l) nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (8,9 giorni) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (6 giorni e 3,7 giorni, rispettivamente) e agli adulti. Inoltre, è stata osservata un'incidenza superiore di neutropenia febbrile nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (75 %) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (70 % e 33 %, rispettivamente) e agli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione sierica massima di pegfilgrastim si osserva da 16 a 120 ore dopo la somministrazione di una singola dose sottocutanea; le concentrazioni sieriche si mantengono stabili durante il periodo di neutropenia che segue la chemioterapia mielosoppressiva. L'eliminazione di pegfilgrastim è non lineare rispetto alla dose; la clearance sierica di pegfilgrastim decresce all'aumentare della dose. Il pegfilgrastim sembra essere eliminato principalmente attraverso una clearance neutrofilo-mediata, che viene saturata alle dosi più elevate. In accordo con un meccanismo di clearance auto-regolato, la concentrazione sierica di pegfilgrastim declina rapidamente in coincidenza con la risalita dei neutrofili (vedere figura 1).

Figura 1. Profilo delle mediane delle concentrazioni sieriche di pegfilgrastim e delle Conte Assolute dei Neutrofili (CAN) dopo una singola iniezione di 6 mg in pazienti trattati con chemioterapia



A causa del meccanismo di clearance neutrofilo-mediato, non ci si attende che una compromissione epatica o renale possa influire sulla farmacocinetica di pegfilgrastim. In uno studio a dose singola in aperto (n = 31), diversi stadi di compromissione renale, inclusa la malattia renale in stadio terminale, non hanno influenzato la farmacocinetica di pegfilgrastim.

Anziani

I pochi dati disponibili indicano che la farmacocinetica di pegfilgrastim in soggetti anziani (> 65 anni) è simile a quella nell'adulto.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di pegfilgrastim è stata studiata in 37 pazienti pediatrici affetti da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il completamento di chemioterapia VAdriaC/IE. Il gruppo di età più giovane (0-5 anni) ha avuto un'esposizione media a pegfilgrastim maggiore (AUC) ($\pm$ deviazione standard) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·hr/mL) rispetto ai bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni ($22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/mL e $29,3 \pm 23,2$ mcg·hr/mL, rispettivamente) (vedere paragrafo 5.1). Con l'eccezione del gruppo di età più giovane (0-5 anni), l'AUC media nei pazienti pediatrici è apparsa simile a quella dei pazienti adulti con cancro della mammella ad alto rischio di stadio II-IV, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il completamento di doxorubicina/docetaxel (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute hanno rivelato gli effetti farmacologici attesi, inclusi aumenti della conta leucocitaria, iperplasia mieloide in sede midollare, ematopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati effetti avversi nei ratti nati da femmine incinte alle quali era stato somministrato pegfilgrastim per via sottocutanea, tuttavia nei conigli pegfilgrastim somministrato per via sottocutanea, ha causato tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione) a dosi cumulative pari a 4 volte la dose raccomandata nell'uomo; tali effetti non erano stati osservati quando le coniglie incinte erano state esposte alle dosi raccomandate negli esseri umani. Studi sui ratti hanno dimostrato che è possibile il passaggio transplacentare di pegfilgrastim. Studi sui ratti hanno indicato che la

somministrazione sottocutanea di pegfilgrastim non ha avuto effetto sulla performance della riproduzione, sulla fertilità, sul ciclo estrale, sui giorni tra accoppiamento e coito e sulla sopravvivenza intrauterina. La rilevanza di questi dati per gli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio acetato *
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per soluzioni iniettabili

*Il sodio acetato è ottenuto per titolazione di acido acetico glaciale con sodio idrossido.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, in particolare con le soluzioni di sodio cloruro.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Grasustek può essere esposto a temperatura ambiente (non oltre 30 °C) una sola volta e per un periodo massimo di 72 ore. Grasustek lasciato a temperatura ambiente per più di 72 ore deve essere gettato.

Non congelare. L'esposizione accidentale a temperature di congelamento, una sola volta per meno di 24 ore, non pregiudica la stabilità di Grasustek.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro Tipo I) con stantuffo in gomma (butile), con ago in acciaio inossidabile con protezione automatica dell'ago. L'ago ha una copertura flessibile rigida.

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di pegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da una siringa preriempita con protezione automatica dell'ago (0,6 mL) e fornito in una confezione contenente una siringa.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, nella soluzione di Grasustek deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si deve iniettare solo una soluzione limpida ed incolore.

Se agitato eccessivamente, pegfilgrastim può formare aggregati e divenire biologicamente inattivo.

Lasciare che la siringa preriempita per la somministrazione manuale rimanga a temperatura ambiente per 30 minuti prima di utilizzare la siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1375/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA SIRINGA CON BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grasustek 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegfilgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 mL (10 mg/mL) di soluzione iniettabile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sorbitolo (E420), polisorbato 20, sodio acetato, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo della confezione per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago (0,6 mL).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Importante: leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

Per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare vigorosamente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1375/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Grasustek 6 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grasustek 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegfilgrastim

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Juta Pharma GmbH

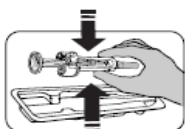
3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO



Importante: leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA CON BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL

6. ALTRO

Juta Pharma GmbH

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Grasustek 6 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita pegfilgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Grasustek e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Grasustek
3. Come usare Grasustek
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Grasustek
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Grasustek e a cosa serve

Grasustek è indicato negli adulti con età pari o superiore a 18 anni.

Grasustek contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in batteri chiamati *Escherichia coli*. Esso appartiene ad un gruppo di proteine chiamate citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie) prodotta dal nostro corpo.

Grasustek è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi di neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre) che possono essere causate dalla chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita). I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia; ciò può causare una diminuzione del numero di queste cellule presenti nell'organismo. Se il numero di globuli bianchi scende a un livello basso, potrebbero non rimanerne abbastanza per combattere i batteri e lei potrebbe essere a maggior rischio di contrarre un'infezione.

Il medico le ha prescritto Grasustek per stimolare il midollo osseo (la parte dell'osso che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Grasustek

Non usi Grasustek

- se è allergico a pegfilgrastim, filgrastim, proteine derivate da *E. coli* o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Grasustek:

- se lei ha una reazione allergica incluso debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore del viso (anafilassi), arrossamento e vampata, eruzione cutanea e aree della pelle con prurito
- se lei ha tosse, febbre e difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della Sindrome da Stress Respiratorio Acuto (ARDS)
- se lei ha uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:
 - tumefazione o gonfiore, che può essere associato alla minore frequenza di minzione, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezza. Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione chiamata “Sindrome da Perdita Capillare” che causa la perfusione del sangue dai piccoli vasi nel corpo (vedere paragrafo 4).
- se lei ha un dolore nella parte superiore sinistra dell’addome o dolore all’estremità della spalla. Questo potrebbe essere un segno di un problema alla milza (splenomegalia).
- se lei ha avuto recentemente un’infezione polmonare grave (polmonite), fluidi nei polmoni (edema polmonare), infiammazione dei polmoni (malattia interstiziale polmonare) o un’anomalia riscontrata ai raggi X (infiltrazione polmonare).
- se lei sa di avere dei valori anormali della conta delle cellule del sangue (ad esempio aumento dei globuli bianchi o anemia) o una diminuzione dei livelli delle piastrine, che riduce l’abilità dell’organismo a coagulare (trombocitopenia). Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha l’anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo.
- se lei ha un carcinoma mammario o polmonare, Grasustek in combinazione con la chemioterapia e/o la radioterapia può aumentare il rischio di una condizione precancerosa del sangue chiamata sindrome mielodisplastica (SMD) o di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA). I sintomi possono includere stanchezza, febbre e facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento.
- se lei ha improvvisamente segni di allergia come eruzione cutanea, orticaria o prurito sulla pelle, gonfiore al viso, alle labbra, alla lingua o in altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o respiro difficoltoso. Questi potrebbero essere segni di una grave reazione allergica.
- se lei ha sintomi di infiammazione dell’aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell’organismo), che sono stati riportati raramente in pazienti oncologici e persone sane.. I sintomi possono comprendere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell’infiammazione. Informi il medico se manifesta questi sintomi.

Il suo medico le controllerà regolarmente il sangue e le urine poiché Grasustek può danneggiare i minuscoli filtri all’interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

Con l’uso di Grasustek sono state osservate gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson). Se nota qualcuno dei sintomi descritti nel paragrafo 4, interrompa l’uso di Grasustek e richiedi immediatamente assistenza del medico.

Lei deve parlare al medico circa i rischi di sviluppare un cancro del sangue. Se lei sviluppa o potrebbe avere un cancro del sangue, non deve usare Grasustek, a meno che non riceva indicazioni al riguardo dal medico.

Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se lei ha una diminuzione della risposta o un fallimento nel mantenimento della risposta al trattamento con pegfilgrastim, il medico ne indagherà le ragioni, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l’attività di pegfilgrastim.

Altri medicinali e Grasustek

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Grasustek non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. È importante che informi il medico se:

- è in stato di gravidanza o sta allattando
- sospetta una gravidanza o
- sta pianificando una gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Grasustek, informi il medico.

A meno che il medico non le dica diversamente, deve smettere di allattare se utilizza Grasustek.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Grasustek non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Grasustek contiene sorbitolo (E420) e sodio

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ogni dose da 6 mg, che corrisponde a 50 mg/mL.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 6 mg, cioè è praticamente privo di sodio.

3. Come usare Grasustek

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg con siringa preriempita che deve essere somministrata almeno 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia alla fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

Come farsi l'iniezione di Grasustek da soli

Il medico potrebbe ritenere che per lei sia meglio farsi l'iniezione di Grasustek da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come farsi l'iniezione da solo. Non cerchi di farsi l'iniezione da solo se non le è stato spiegato come farlo.

Legga il paragrafo alla fine di questo foglio illustrativo per maggiori informazioni su come farsi l'iniezione di Grasustek da solo.

Non agitare vigorosamente Grasustek poiché questo può comprometterne l'attività.

Se usa più Grasustek di quanto deve

Se usa più Grasustek di quanto deve, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica l'iniezione di Grasustek

Se ha dimenticato una dose di Grasustek, contatti il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se lei manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:

- tumefazione o gonfiore, che può essere associato alla minore frequenza di minzione, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "Sindrome da Perdita Capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di una persona su 10)

- dolore osseo. Il medico le dirà cosa prendere per alleviare il dolore osseo.
- nausea e mal di testa.

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino ad 1 persona su 10)

- dolore nel sito di iniezione.
- dolore generale e dolori alle articolazioni ed ai muscoli.
- alcuni cambiamenti possono avvenire nel sangue, ma questi verranno rilevati durante gli esami del sangue di routine. I livelli dei globuli bianchi potrebbero alzarsi per un breve periodo di tempo. I livelli delle piastrine potrebbero abbassarsi causando ematomi.

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- reazioni di tipo allergico, inclusi arrossamento e vampate di calore, eruzione cutanea (arrossamenti della pelle) e rigonfiamenti della pelle con prurito.
- reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi (debolezza, caduta della pressione sanguigna, difficoltà a respirare, gonfiore del viso).
- aumento del volume della milza.
- rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali. E' importante che contatti immediatamente il medico se sente dolore alla parte in alto a sinistra dell'addome o alla spalla sinistra poiché questo può indicare problemi a livello della milza.
- problemi respiratori. Se ha tosse, febbre e difficoltà a respirare contatti il medico.
- si sono verificati casi di sindrome di Sweet (lesioni di colore violaceo, rilevate e dolorose sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, associate a febbre), ai quali però possono aver contribuito altri fattori.
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni cutanei).
- danni ai minuscoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite).
- arrossamento nel sito di iniezione.
- tosse con sangue (emottisi).
- malattie del sangue (sindrome mielodisplastica [SMD] o leucemia mieloide acuta [LMA]).

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- infiammazione dell'aorta (il grosso vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore all'organismo), vedere paragrafo 2.
- sanguinamento dai polmoni (emorragia polmonare)
- sindrome di Stevens-Johnson, che può manifestarsi con chiazze rossastre o macchie rotonde, spesso con vescicole centrali, localizzate sul tronco, esfoliazione della pelle, ulcere in bocca, gola, naso, genitali e occhi e che può essere preceduta da febbre e sintomi simil-influenzali. Se sviluppa questi sintomi interrompa l'uso di Grasustek e contatti il medico o richieda assistenza medica immediatamente. Vedere anche il paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Grasustek

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Può togliere Grasustek dal frigorifero e tenerlo a temperatura ambiente (non oltre 30°C) per non più di 3 giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non oltre 30°C) deve essere utilizzata entro 3 giorni oppure essere gettata.

Non congelare. Grasustek può essere usato se è stato accidentalmente congelato una sola volta per meno di 24 ore.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o si vedono delle particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Grasustek

- Il principio attivo è pegfilgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione iniettabile.
- Gli altri componenti sono sodio acetato, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Grasustek e contenuto della confezione

Grasustek è una soluzione iniettabile limpida, incolore in siringa preriempita (6 mg/0,6 mL).

Ogni confezione contiene 1 siringa di vetro preriempita, con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago. Le siringhe sono fornite con protezione automatica dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Germania

Produttore

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E

Österreich
Vertrieb

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα
τηλ 210 6776550-1

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

România

Zentiva Pharma Trading SRL
B-dul Theodor Pallady nr. 44B,
Etaj 2, Sector 3,
București, România
Tel: +40 21 304 7597

Slovenija

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

Magyarország

CoraPharm kft
HU-1065 Budapest 06 ker,
Revay utca 6 Fsz 7
Tel: +36209604294

France

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

Deutschland

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Deutschland
Tel: +49(0)461995799-0

България

Зентива Фарма България ЕООД
1404 София, Община Триадица,
69 Бул. България,
Бизнес Център “Infinity Tower” етаж 7
Тел, +359 2 441 7136

België / Belgique / Belgien, Česká republika, Eesti, España, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg / Luxemburg, Malta, Nederland, Polska, Portugal, Sverige, Danmark, Norge, Suomi/Finland

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13, 24941 Flensburg, Germany
Tel: +49(0)461995799-0

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

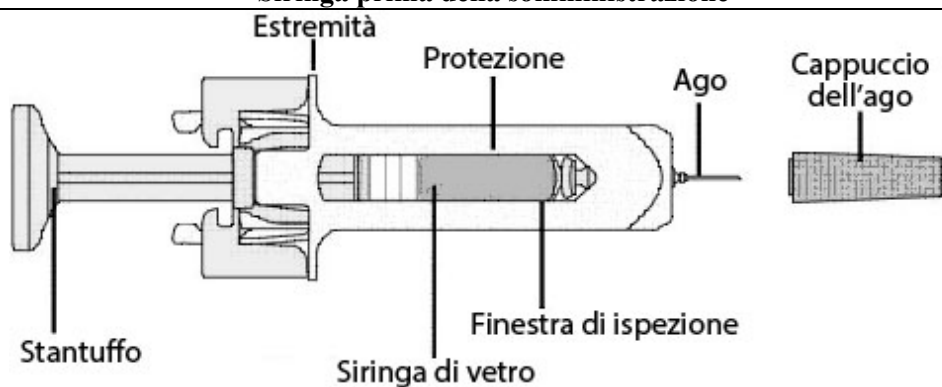
Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso:

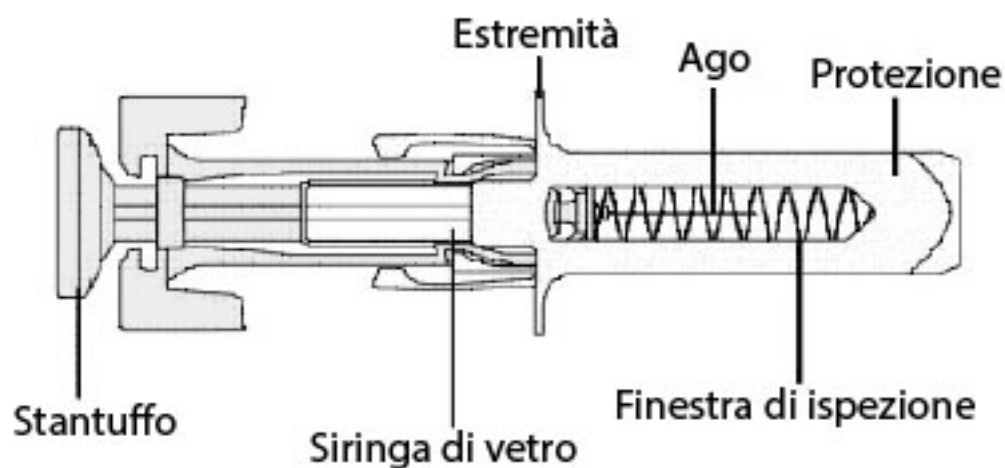
Guida alle parti

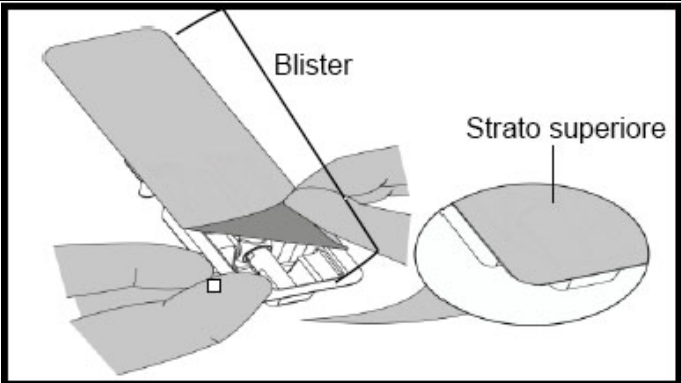
Siringa prima della somministrazione

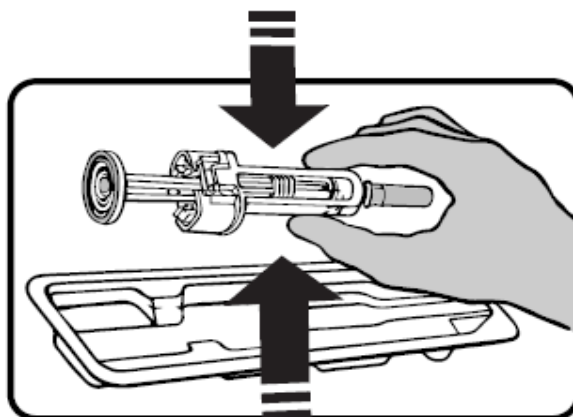


Attenzione: evitare il contatto con lo stantuffo e con l'ago durante la preparazione della siringa. Il dispositivo di sicurezza viene normalmente attivato mediante pressione dello stantuffo sulla siringa.

Siringa dopo la somministrazione (la protezione è rilasciata e copre l'ago)



Importante	
Prima di usare una siringa preriempita di Grasustek con protezione automatica dell'ago, legga queste importanti informazioni: • È importante che lei non cerchi di effettuare l'iniezione da solo a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dall'operatore sanitario. • Grasustek è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea). ✗ Non rimuova il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preriempita finché non sarà pronto per l'iniezione. ✗ Non usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. Usi una nuova siringa preriempita e contatti il medico o l'operatore sanitario. ✗ Non cerchi di attivare la siringa preriempita prima dell'iniezione. ✗ Non cerchi di rimuovere la protezione di sicurezza trasparente dalla siringa preriempita. ✗ Non cerchi di rimuovere l'etichetta staccabile dalla siringa preriempita prima di farsi l'iniezione. Contatti il medico o l'operatore sanitario per qualsiasi domanda.	
Passaggio 1: Preparazione	
A.	Rimuova l'involucro della siringa preriempita dalla confezione e prepari i materiali necessari per l'iniezione: batuffoli imbevuti di alcol, un batuffolo di cotone o una garza, un cerotto e un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti (non inclusi).
Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima dell'iniezione. Si lavi le mani accuratamente con sapone e acqua. Posizioni la nuova siringa preriempita su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata insieme ai materiali necessari per l'iniezione. ✗ Non cerchi di scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde. ✗ Non lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole. ✗ Non agiti eccessivamente la siringa preriempita. Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.	
B.	Avvertenza/precauzione: controlla che non ci siano frammenti sparsi o fluido all'interno della confezione. In caso di dubbio NON apra questa confezione e ne prenda invece un'altra. Apra il blister rimuovendone completamente la copertura come mostrato.
	
C.	Avvertenza/Precauzione: NON sollevi il prodotto prendendolo dallo stantuffo o dalla copertura dell'ago. Rimuova la siringa preriempita dal blister come mostrato.



D. Controlli il medicinale attraverso la finestra visiva della siringa preriempita.

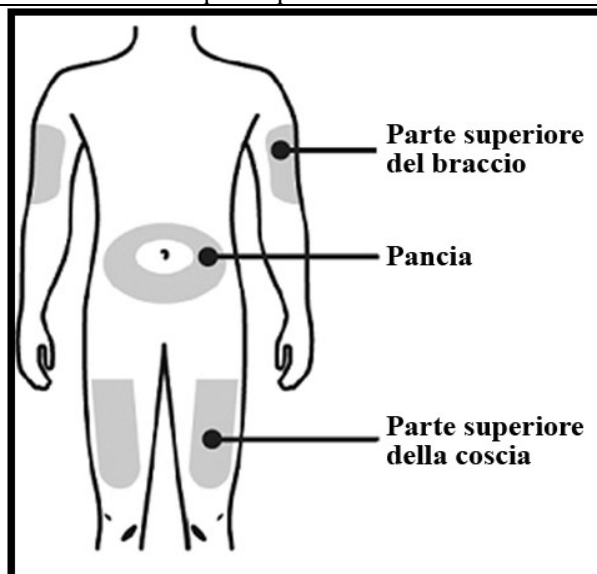
✗ **Non** usi la siringa preriempita se:

- Il medicinale è torbido o ci sono particelle all'interno. Deve essere un liquido limpido e incolore.
- Alcune parti appaiono incrinati o rotte.
- Manca il cappuccio grigio dell'ago o non è agganciato in modo sicuro.
- La data di scadenza stampata sull'etichetta ha superato l'ultimo giorno del mese indicato.

In tutti i casi, contatti il medico o l'operatore sanitario.

Passaggio 2: Predisposizione

A. Si lavi accuratamente le mani. Prepari e pulisca il sito di iniezione.



Può utilizzare:

- La parte superiore della coscia
- La pancia, tranne un'area di 5 centimetri proprio attorno all'ombelico.
- La parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun'altro a farle l'iniezione).

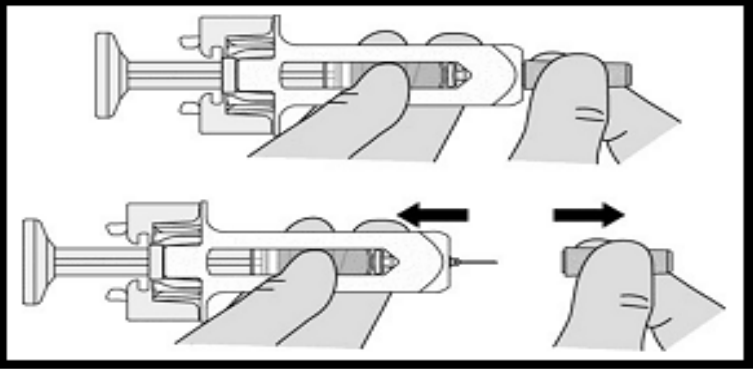
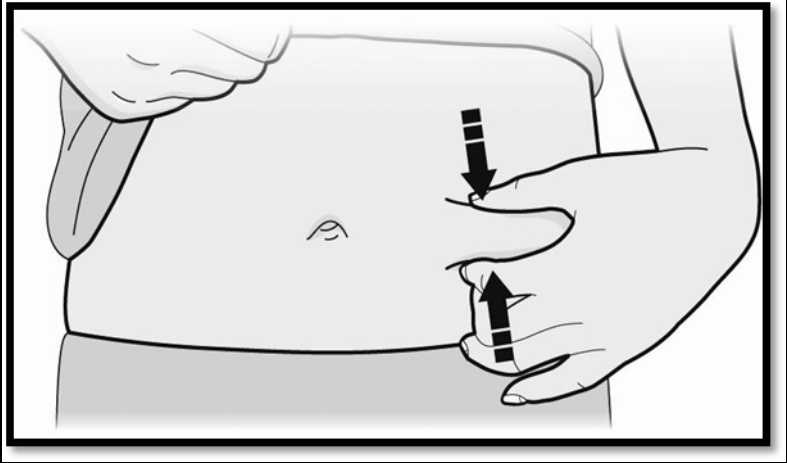
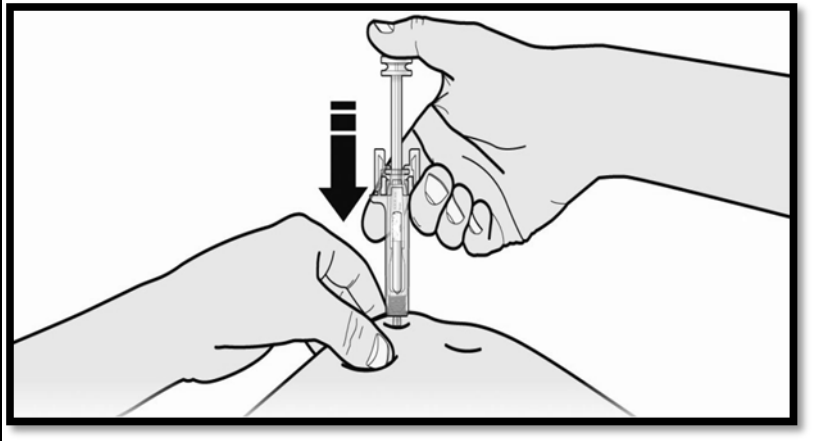
Pulisca il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcol. Lasci asciugare la pelle.

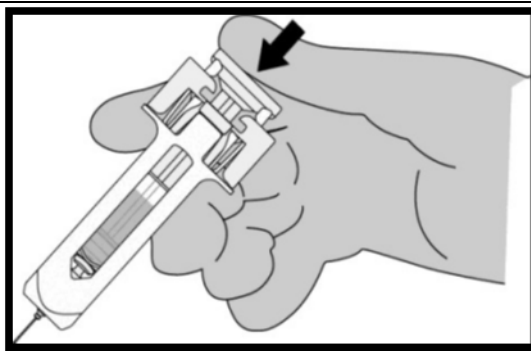
✗ **Non** tocchi il sito d'iniezione prima dell'iniezione.



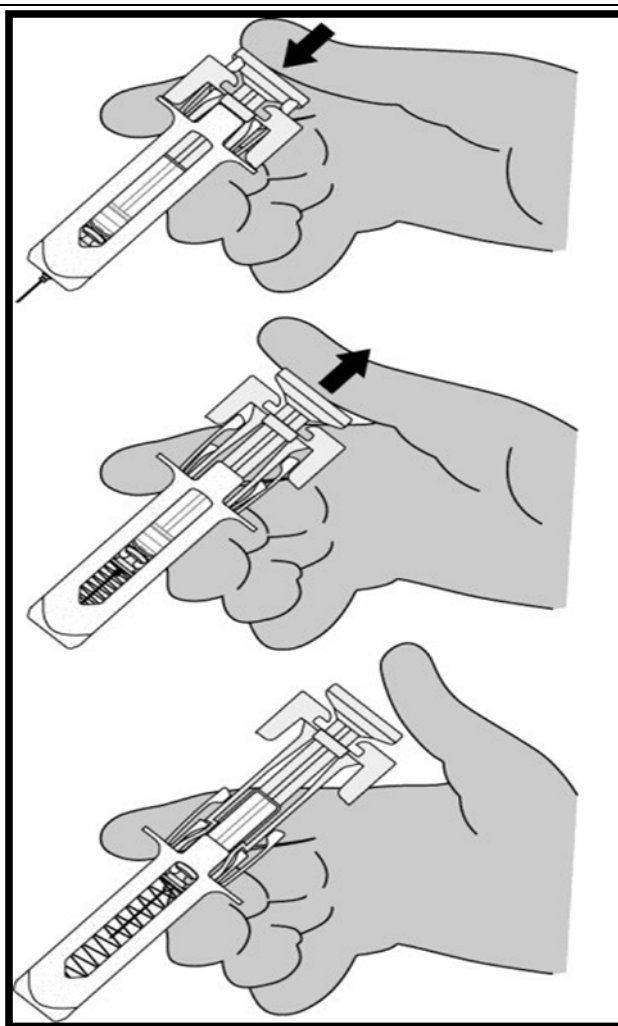
Non inietti in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata, o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

B. Avvertenza/precauzione: **NON** ruoti la copertura dell'ago o tocchi l'ago o lo stantuffo. Tolga il cappuccio dell'ago come mostrato, e tenga la protezione per evitare lesioni o la

	piegatura dell'ago.	
		
C.	Sollevi il sito di iniezione per creare una superficie stabile.	
		
	 E' importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.	
Passaggio 3: Iniezione		
A.	INSERISCA l'ago nella pelle. Spinga lo stantuffo mentre tiene le estremità. Spinga lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutta la soluzione.	
		
	 Non tocchi il sito d'iniezione prima dell'iniezione.	
B.	Per attivare la protezione è necessario somministrare l'intera dose.	



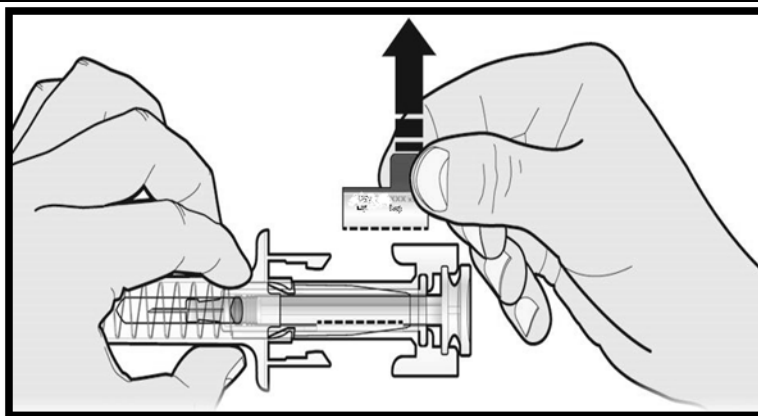
- C. Dopo aver completato l'iniezione, può seguire una delle seguenti alternative:
- Rimuova l'ago dal sito dell'iniezione e rilasci lo stantuffo fino a quando l'intero ago sia coperto dalla protezione.
 - Rilasci lo stantuffo fino a quando l'intero ago sia coperto dalla protezione e rimuova l'ago dal sito dell'iniezione.



Avvertenza/Precauzione: se la protezione non è attivata o è solo parzialmente attivata, getti la siringa senza rimettere la copertura dell'ago.

Solo per gli operatori sanitari

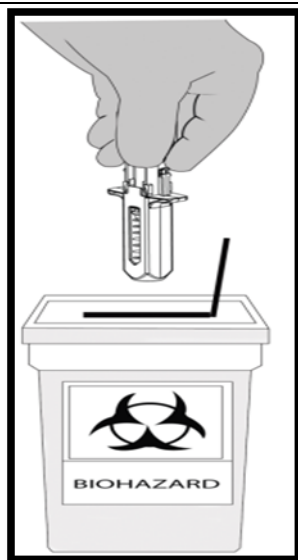
Il nome commerciale del medicinale deve essere chiaramente registrato nella cartella del paziente.



Giri lo stantuffo per spostare l'etichetta in una posizione in cui sia possibile rimuoverla.

Passaggio 4: Fine

- A.** Getti immediatamente il medicinale usato in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti o come da istruzioni dell'operatore sanitario.



I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Tenga la siringa ed il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

✗ **Non** riutilizzi la siringa preriempita.

✗ **Non** ricicli le siringhe preriempite o non le getti nei rifiuti domestici.

- B.** Esamini il sito di iniezione.

Se nota del sangue, preme un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. **Non** strofini il sito di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.