

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt.4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert på kun protein**.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og påfølgende konjugering med polyetylenglykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Potensen til dette legemidlet bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol (E 420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med pegfilgrastim skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av pegfilgrastim anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Grasustek injiseres subkutant. Injeksjonene skal gis i lår, mage eller overarm. For instruksjoner om håndtering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt mellom pegfilgrastim og filgrastim på tid til bedring for alvorlig nøytropeni hos pasienter med *de novo* akutt myelogen leukemi (AML) (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Legemidlet skal derfor ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celletransformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra AML.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim til pasienter < 55 år med cytogenetikk t(15;17) og med *de novo* AML er ikke fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover fastslått doseringsregime.

Pulmonale bivirkninger

Mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$) pulmonale bivirkninger er rapportert, spesielt interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF.

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofiltall kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåking av urinanalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt assosiert med utvikling av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) i bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungekreft pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocytall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocytter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocytallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Pegfilgrastim bør ikke administreres til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med pegfilgrastim. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av pegfilgrastim, må behandling med pegfilgrastim ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt er rapportert etter administrasjon av G-CSF hos friske frivillige og hos kreftpasienter. Opplevde symptomer omfattet feber, abdominale smerter, sykdomsfølelse, rygg smerter og forhøyede inflammatoriske markører (f.eks. C-reaktivt protein og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert ved CT-skanning og opphørte vanligvis etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Andre advarsler

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Økt hematopoietisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

Hjelpestoffer

Sorbitol

Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dose, dvs. at det kan betraktes som tilnærmet «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske forsøk har pegfilgrastim trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av pegfilgrastim og cytostatikum har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det

påvist at samtidig bruk av pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske forsøk.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av Grasustek er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske forsøk har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom Grasustek og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Grasustek er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pegfilgrastim skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige $\geq 1/10$) og muskel-/skjelettsmerter (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Skjelettsmerter var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødme og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant

anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige [$\geq 1/100$ til $< 1/10$]) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CSF, se pkt. 4.4 og avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruatur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller ARDS, som kan være dødelige (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i klinisk utprøving og ved spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse etter MedDRA-Systemet	Bivirkninger				
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akutt myeloid leukemi ¹		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose	Sigdcelleanemi med krise ² Splenomegali ² Miltruatur		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner Anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹				

Karsykdommer			Kapillærlekkasje-syndrom ¹	Aortitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptyse	Lungeblødning	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹				
Hud- og underhud-sykdommer			Sweets syndrom (akutt febril nøytrofildermatose) ^{1,2} Kutan vaskulitt ^{1,2}	Stevens-Johnson-Syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)			
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte på injeksjonsstedet ¹ Reaksjoner på injeksjonsstedet ¹ Ikke- hjerterelaterte brystmerter	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²		
Undersøkelser			Forhøyet laktat-dehydrogenase ¹ og alkalisk fosfatase Forbigående forhøyede nivåer av ALAT og ASAT ved leverfunksjonstester ¹		

¹ Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåking etter markedsføring, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1576 pasienter som fikk pegfilgrastim i ni randomiserte kliniske forsøk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maligniteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med

pegfilgrastim er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (antall hvite blodceller [LPK > 100 × 10⁹/l) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk Grasustek etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Det har blitt observert en økt risiko for MDS/AML etter behandling med pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i en epidemiologisk studie av bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.4).

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Erfaringene hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0–5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6–11 år og 12–21 år (80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt doser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler. ATC-

kode: L03AA13

Grasustek er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kD polyetylenglykol (PEG)-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko stadium II-IV brystkreft som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administreringer). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni på 5 til 7 dager og 30–40 % forekomst av febril nøytropeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) -0,15, 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøytropeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på -19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der vektjustert dose ble brukt (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni for pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI -0,36, 0,30).

Total hyppighet av febril nøytropeni var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim, og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble pegfilgrastims effekt på forekomsten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 10–20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøytropeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling tilknyttet en klinisk diagnose med febril nøytropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, p < 0,001; og 2 % versus 10 %, p < 0,001).

I en mindre (n = 83), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* akutt myelogen leukemi, ble pegfilgrastim (enkelte dose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøytropeni ble beregnet til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsvirkning ble ikke studert (se pkt. 4.4).

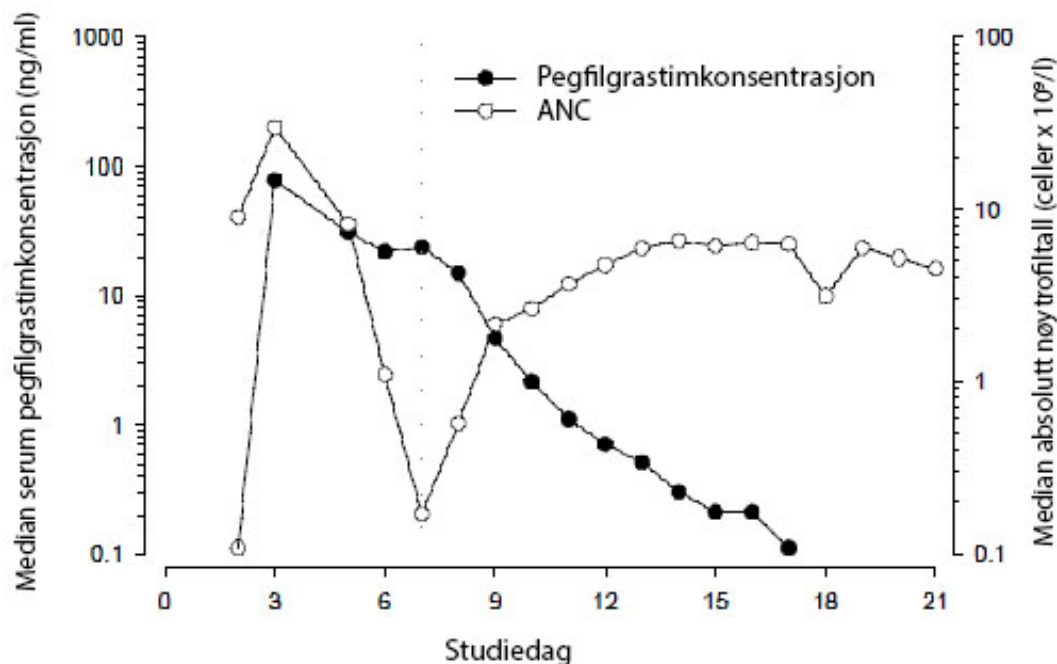
I en randomisert, åpen multisenterstudie i fase II (n = 37) av pediatriske sarkompasienter som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 av kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og cyklofosamid (VAdriaC/IE), ble det observert lengre varighet av alvorlig nøytropeni

(nøytrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$) hos yngre barn på 0–5 år (8,9 dager) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere forekomst av febril nøytropeni hos yngre barn på 0–5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøytropeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøytrofile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1: Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofittall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresvikt, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (> 65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble studert hos 37 pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0-5

år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) (\pm standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog t/ml) enn eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0–5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatrike forsøkspersonene var tilsvarende som for voksne pasienter med høyriskobrystkrefte på stadium II–IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av gjentatt dose-toksisitet avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocytall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoiese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rottestudier ble det vist at pegfilgrastim kan krysse placenten. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutant administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumacetat*
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

*Natriumacetat dannes ved å titrere konsentrert eddiksyre med natriumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, og da spesielt ikke natriumkloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Grasustek kan utsettes for romtemperatur (høyst $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i maksimalt én enkelt periode på opptil 72 timer. Grasustek som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 72 timer, skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer i én enkelt periode på mindre enn 24 timer har ingen negativ effekt på stabiliteten til Grasustek.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med gummipropp (butyl) og nål i rustfritt stål med automatisk nålebeskyttelse. Nålen har en fleksibel, hard nålehet.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Pakningsstørrelse på én ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse (0,6 ml) i en blisterpakning med én sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må Grasustek kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

La den ferdigfylte sprøyten for manuell administrering komme til romtemperatur i 30 minutter før du bruker sprøyten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstrasse 13, Flensburg,
Schleswig-Holstein, 24941, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1375/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

USV Private Limited
Plot No. D-115, TTC Industrial Area,
Shirvane, Navi Mumbai-400706,
Maharashtra,
India

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR SPRØYTE MED BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml)
injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker.
For nærmere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse (0,6 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Viktig: les pakningsvedlegget før du håndterer den ferdigfylte sprøyten.

Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1375/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Grasustek 6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING MED SPRØYTE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grasustek 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Juta Pharma GmbH

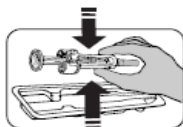
3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



Viktig: les pakningsvedlegget før håndtering av den ferdigfylte sprøyten.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

Juta Pharma GmbH

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Grasustek 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning pegfilgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Grasustek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Grasustek
3. Hvordan du bruker Grasustek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Grasustek
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Grasustek er og hva det brukes mot

Grasustek er til bruk hos voksne over 18 år.

Grasustek inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein som produseres ved bioteknologi i en bakterie kalt *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner kalt cytokiner og ligner veldig på naturlige proteiner (granulocyt-kolonistimulerende faktor) som produseres av kroppen selv.

Grasustek brukes til å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber), som kan oppstå ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler). Hvite blodceller er viktige da de er med på å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi, som kan medføre at antallet slike celler i kroppen reduseres. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå, kan det hende at det ikke er nok igjen i kroppen til å bekjempe bakterier, og du kan ha økt risiko for infeksjon.

Legen din har gitt deg Grasustek for å hjelpe benmargen (del av skjelettet som lager blodceller) til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Grasustek

Bruk ikke Grasustek

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim, proteiner som er laget i *E. coli*-bakterier eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Grasustek dersom du:

- får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, opphovning i ansiktet (anafylakse), rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder.
- får hoste, feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- får en eller flere av disse bivirkningene:
 - hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles “kapillært lekkasjesyndrom”, som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, som reduserer blodets evne til å levre seg (trombocytopeni). Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- har sigdcelleanemi. Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- hvis du er en bryst- eller lungekreftpasient, kan Grasustek kombinert med kjemoterapi og/eller strålingsterapi øke risikoen for en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML). Symptomer på dette inkluderer tretthet og feber samt at du lettere får blåmerker og blødninger.
- får plutselige tegn på allergi, som hudutslett, kløe eller blemmer i huden, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer, kan dette være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- du har symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen), dette er en sjeldent rapportert hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggmerter og økning i betennelsesmarkører. Snakk med legen din hvis du opplever disse symptomene.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi Grasustek kan skade de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt).

Det har blitt rapportert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson-syndrom) ved bruk av Grasustek. Stopp å bruke Grasustek og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, hvis du får noen av symptomene som er beskrevet i avsnitt 4.

Rådfør deg med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du utvikler eller har høy risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Grasustek, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med pegfilgrastim, vil legen undersøke årsakene til dette, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Andre legemidler og Grasustek

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel. Grasustek har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen dersom du:

- er gravid
- tror du er gravid eller
- planlegger å bli gravid

Informér legen dersom du blir gravid under behandling med Grasustek.

Dersom ikke legen gir deg beskjed om noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker Grasustek.

Kjøring og bruk av maskiner

Grasustek har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Grasustek inneholder sorbitol (E 420) og natriumacetat

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver dose, som tilsvarer 50 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dose, dvs. at det kan betraktes som tilnærmet «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Grasustek

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den vanlige dosen er én 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden), og den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Injisering av Grasustek på egenhånd

Legen kan bestemme at det er best for deg å injisere Grasustek selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer på deg selv. Du må ikke prøve å injisere selv dersom du ikke har fått opplæring.

Ytterligere informasjon om hvordan du selv injiserer Grasustek, finner du i den siste delen av dette pakningsvedlegget.

Ikke rist Grasustek kraftig, da dette kan påvirke legemidlets aktivitet.

Dersom du tar for mye av Grasustek

Dersom du bruker for mye Grasustek, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Grasustek

Dersom du setter injeksjonene selv og har glemt å ta en dose Grasustek, må du kontakte legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- hevelse eller oppblåsthet, noe som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse, og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) sykdom kalt “kapillærlekkasjesyndrom”, som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkelig legehjelp.

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- skjelettsmerter. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmertene.
- kvalme og hodepine.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter på injeksjonsstedet.
- generelle smerter og verk i ledd og muskler.
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver. Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplattetall, noe som gjør at du lettere får blåmerker.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden.
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet).
- forstørret milt.
- miltruptur. Noen tilfeller av miltruptur har hatt dødelig utgang. Det er viktig at du kontakter legen raskt hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten.
- pustevansker. Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette.
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber) har forekommet, men andre faktorer kan spille en rolle her.
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden).
- skade på de små filterne i nyrene (glomerulonefritt).
- rødhet på injeksjonsstedet.
- hoste opp blod (hemoptyse).
- blodsykdommer (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akutt myeloid leukemi [AML]).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2.
- blødning fra lungene.
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og influensalignende symptomer. Stopp å bruke Grasustek hvis du får slike symptomer, og ta kontakt med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Grasustek

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Du kan ta Grasustek ut av kjøleskapet og oppbevare den i romtemperatur (høyst 30 °C) i høyst 3 dager. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 30 °C), må den enten brukes i løpet av 3 dager eller kastes.

Skal ikke fryses. Grasustek kan brukes hvis den har vært tilfeldig frosset i én enkelt periode på mindre enn 24 timer.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Grasustek

- Virkestoff pegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetat, sorbitol (E 420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2.

Hvordan Grasustek ser ut og innholdet i pakningen

Grasustek er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte av glass med en påsatt nål i rustfritt stål og nålehette. Sprøytene har en automatisk nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Tyskland

Tilvirker

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, bes henvendelser rettes til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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, România
Tlf.: +40 21 304 7597

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.,
Praha1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8,
PSČ 11000
Tel: +420 227 129 111

Eesti

Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ
(Auxilia Pharma)
Karamelli 6, 11317 Tallinn
Tel: +372 605 0005

Italia

medac Pharma S.r.l.
Via Viggiano 90, 00178 Rome
Italien
Tel: +39 06 51 59 121

Suomi/Finland

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

Latvija

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

България

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

Ísland

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

Polska

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

Österreich

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

Slovenská republika

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

Deutschland

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM/ÅÅÅÅ)

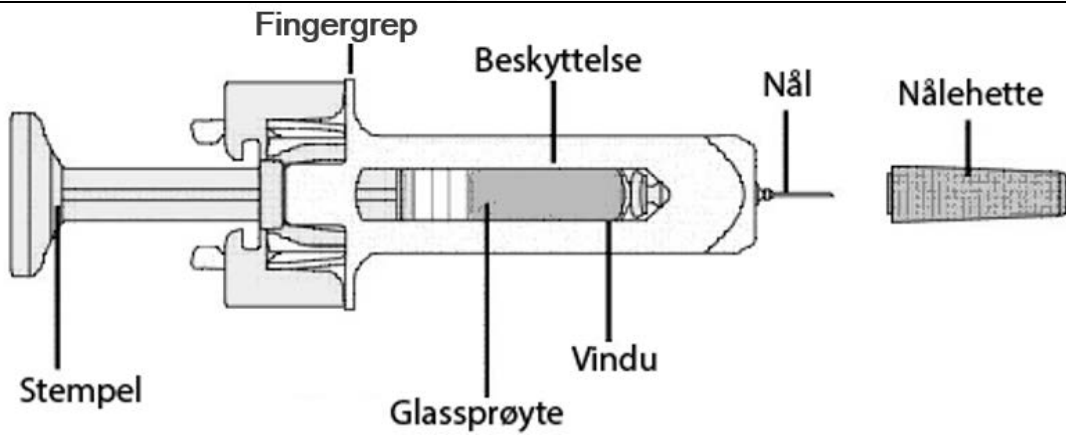
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning:

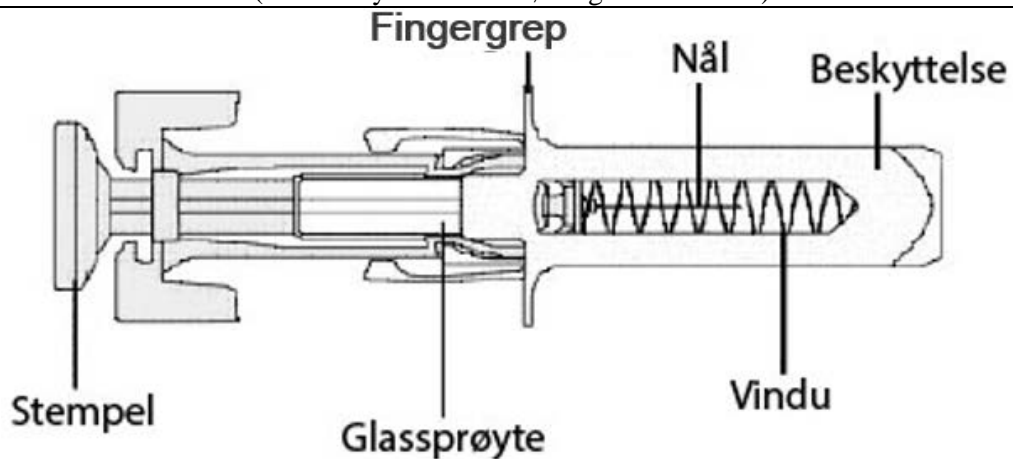
Oversikt over de ulike delene på sprøyten

Sprøyte før bruk



Forsiktig: Unngå kontakt med stempelet og nålen under klargjøringen av sprøyten. Beskyttelsesmekanismen aktiveres vanligvis av trykket fra stempelet i sprøyten.

Sprøyte etter bruk
(Nålebeskyttelsen er utløst og dekker nålen)



Viktig**Les disse viktige opplysningene før du bruker en Grasustek ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse:**

- Det er viktig at du ikke prøver å sette en injeksjon på deg selv hvis du ikke har fått opplæring av lege eller sykepleier.
- Grasustek settes som en injeksjon i vevet like under huden (subkutan injeksjon).
- ✗ **Ikke** fjern den grå nåleheten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.
- ✗ **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt mot en hard overflate. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte og kontakt lege eller sykepleier.
- ✗ **Ikke** forsøk å aktivere den ferdigfylte sprøyten før injeksjonen.
- ✗ **Ikke** forsøk å fjerne den gjennomsiktige nålebeskyttelsen fra den ferdigfylte sprøyten.
- ✗ **Ikke** forsøk å fjerne den avtakbare etiketten fra den ferdigfylte sprøytesylindren før du injiserer.

Kontakt lege eller helsepersonell dersom du har noen spørsmål

Trinn 1: Forberedelser**A.**

Ta blisterbrettet med den ferdigfylte sprøyten ut av pakningen og finn frem det du trenger til injeksjonen: spritservietter, bomullsdott eller gaskompress, plaster og sprøytebeholder (følger ikke med).

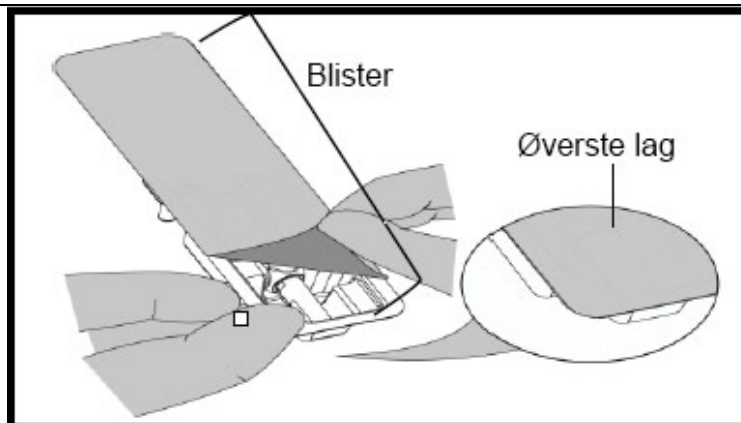
For å gjøre injeksjonen mer behagelig, kan den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før injisering. Vask hendene nøye med såpe og vann.

Legg den nye, ferdigfylte sprøyten og det øvrige utstyret på en ren flate med god belysning.

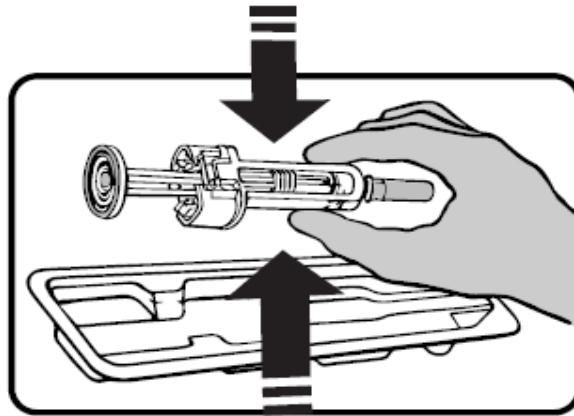
- ✗ **Ikke** prøv å varme sprøyten ved hjelp av varmekilder som varmt vann eller mikrobølgeovn.
- ✗ **Ikke** utsett den ferdigfylte sprøyten for direkte sollys.
- ✗ Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** ristes.

Oppbevar ferdigfylte sprøyter utilgjengelig for barn.**B.**

Advarsel: Kontroller at det ikke er noen løse fragmenter eller væske inne i pakken. I tvilstilfeller må du **IKKE** åpne denne pakken, men ta ut en annen pakke i stedet. Åpne blisteret ved å dra av det øverste laget som vist.

**C.**

Advarsel/forholdsregel: **IKKE** løft produktet med stemplet eller nåleheten.
Ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisteret som vist på tegningen.



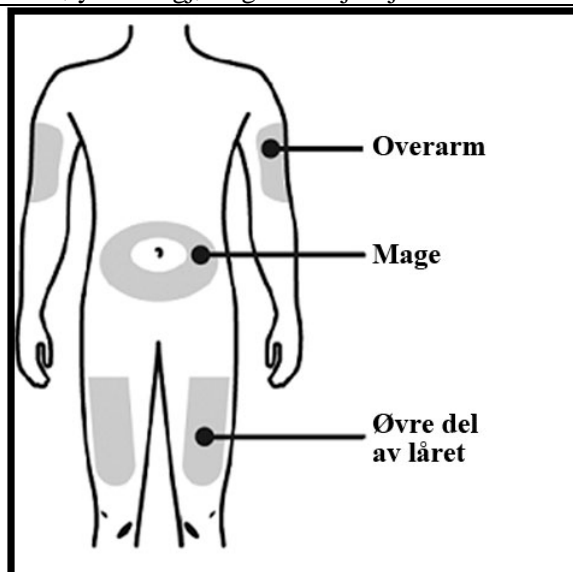
D. **Kontroller legemidlet gjennom vinduet i den ferdigfylte sprøyten.**

- ✘ **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom:
- legemidlet er uklart eller inneholder partikler. Det skal være en klar og fargeløs væske.
 - noen av delene i sprøyten har sprekker eller skader.
 - den grå nålehetten mangler eller ikke sitter ordentlig på.
 - siste dag i måneden som er angitt på etiketten etter EXP (utløpsdato), er passert.

Ta i alle tilfeller kontakt med lege eller sykepleier.

Trinn 2: Klargjøring

A. Vask hendene nøye. Klargjør og rens injeksjonsstedet.



Du kan bruke:

Øvre del av lårene.

Magen, bortsett fra et område på 5 cm rett rundt navlen.

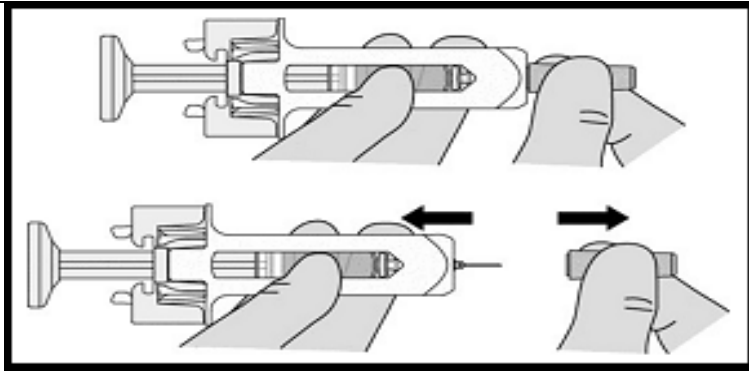
Utsiden av overarmen (kun dersom noen andre setter injeksjonen på deg). Rens injeksjonsstedet med en spritserviett. La huden tørke.

- ✘ **Ikke** berør injeksjonsstedet før du injiserer.

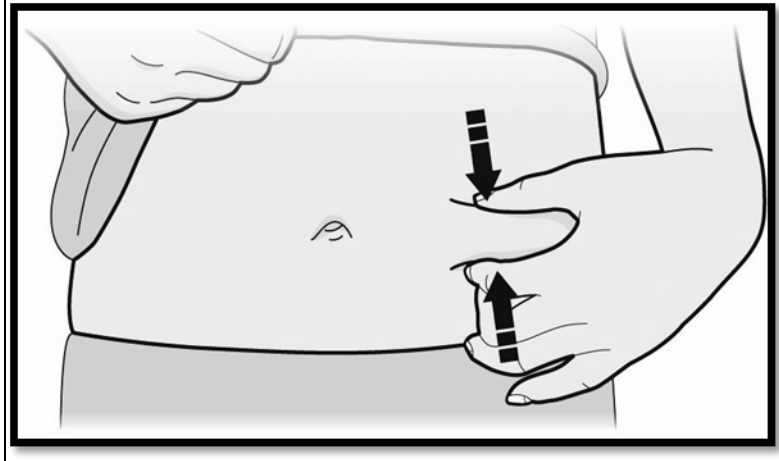


Ikke sett injeksjonen på steder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.

B. Advarsel: IKKE vri på nålehetten eller berør nålen eller stemplet. Dra nålehetten rett av som vist på tegningen, og bruk beskyttelsen for å unngå skader eller bøye nålen



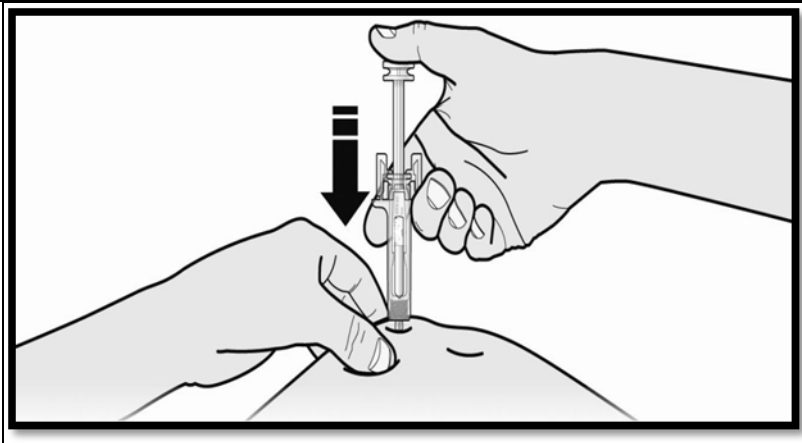
C. Klem rundt huden på injeksjonsstedet slik at du får en fast overflate.



Det er viktig å klemme rundt huden mens du injiserer.

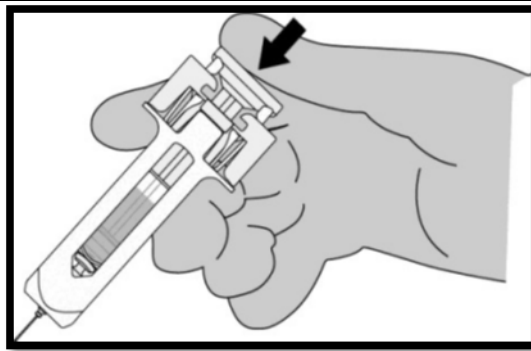
Trinn 3: Injisering

A. STIKK nålen inn i huden.
Skyv stemplet mens du holder fingregrepet.
Skyv stemplet helt ned så all oppløsningen blir injisert.



✘ Ikke berør det rensede hudområdet.

B. Hele dosen må administreres for å beskyttelsen skal løse seg ut.

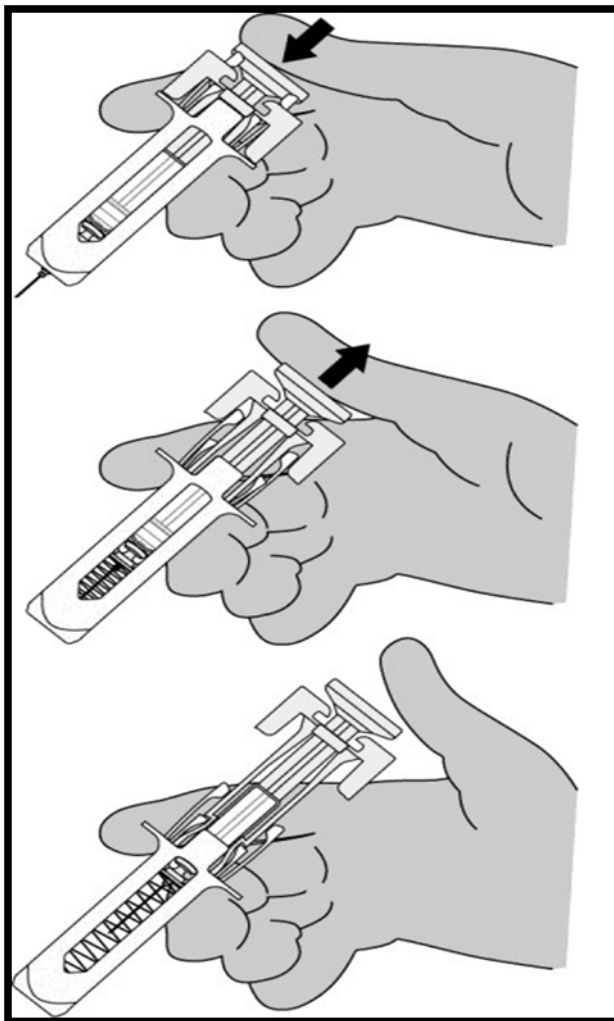


C.

Etter injeksjon kan ett av de følgende alternativene følges:

-Fjern nålen fra injeksjonsstedet og slipp opp stemplet til hele nålen er dekket av beskyttelsen.

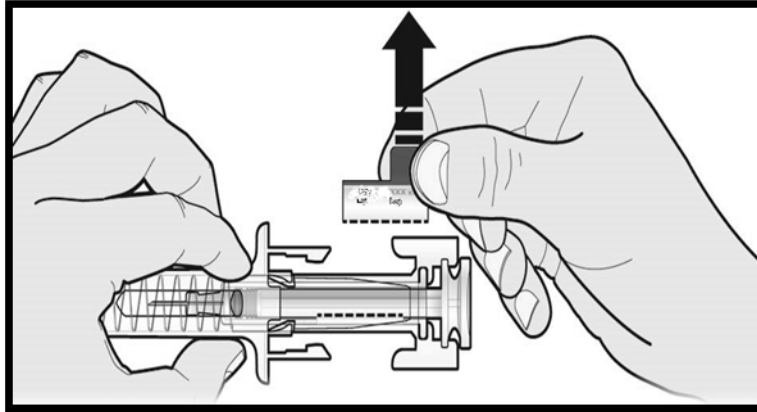
-Slipp opp stemplet til nålen er dekket og fjern deretter sprøyten fra injeksjonsstedet.



Advarsel: Dersom beskyttelsen ikke aktiveres eller kun aktiveres delvis, kast sprøyten uten å erstatte nålehetten.

Kun for helsepersonell

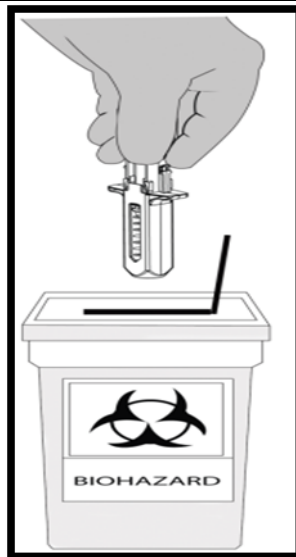
Legemidlets handelsnavn skal angis tydelig i pasientens journal.



Vri stemplet for å flytte etiketten til en posisjon der du kan dra sprøyteetiketten av.

Trinn 4: Fullføring

- A. Kast den brukte ferdigfylte sprøyten og annet forbruksmateriell i en sprøytebeholder som instruert av helsepersonell.



Legemidler skal kastes i henhold til lokale regler. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Oppbevar sprøyten og sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

- ✘ Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.
- ✘ Ikke resirkuler eller kast den ferdigfylte sprøyten sammen med husholdningsavfall.

- B. Undersøk injeksjonsstedet.

Hvis du ser blod, kan du presse en bomullsdott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni på injeksjonsstedet. Om nødvendig kan du sette på et plaster.