

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim* 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml strict pe baza proteinei**.

* Produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie de recombinare ADN, urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă fracțiunea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu potența altor proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține sorbitol (E 420) 30 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție injectabilă limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru neoplasme maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu pegfilgrastim trebuie inițiat și supravegheat numai de către medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

Este recomandată o doză de pegfilgrastim 6 mg (o singură seringă preumplută) pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este recomandată modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Grasustek se injectează subcutanat. Injecțiile trebuie administrate la nivelul coapsei, abdomenului sau brațului.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de remitere a neutropeniei severe pentru pegfilgrastim comparativ cu filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, efectele pe termen lung ale pegfilgrastimului în LMA nu au fost stabilite; prin urmare, acesta trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) poate favoriza creșterea celulelor mioide *in vitro* și pot fi observate efecte similare la unele celule non-mioide *in vitro*.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost investigate la pacienții cu sindrom mielodisplazic, leucemie mieloidă cronică și la pacienții cu LMA secundară; prin urmare, acesta nu trebuie utilizat la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică din cadrul leucemiei mioide cronice și LMA.

Siguranța și eficacitatea administrării de pegfilgrastim la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 ani cu citogenetică t(15;17) nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost investigate la pacienții cărora li se administrează doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru creșterea dozei de chimioterapie citotoxică peste schemele terapeutice stabilite.

Evenimente adverse pulmonare

Au fost raportate reacții adverse pulmonare, în special pneumonie interstițială, după administrarea de G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta risc mai crescut (vezi pct. 4.8).

Debutul semnelor pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare, și deteriorarea funcției pulmonare însoțită de un număr crescut de neutrofile pot reprezenta semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În astfel de circumstanțe, administrarea de pegfilgrastim trebuie încetată conform deciziei medicului și trebuie administrat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

Glomerulonefrita a fost raportată la pacienții cărora li s-au administrat filgrastim și pegfilgrastim. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu filgrastim și pegfilgrastim. Este recomandată monitorizarea sumarului de urină.

Sindrom de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF a fost raportat sindromul de permeabilitate capilară, care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze tratamentul simptomatic standard, care poate include necesitatea terapiei intensive (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri în general asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, inclusiv unele cazuri letale, în urma administrării de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Prin urmare, dimensiunea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu, examinare clinică, ecografie). Un diagnostic de ruptură splenică trebuie luat în considerare la pacienții care raportează durere în etajul abdominal superior stâng sau durere la nivelul vârfului umărului.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul cu pegfilgrastim în monoterapie nu exclude apariția trombocitopeniei și anemiei, întrucât doza întreagă de chimioterapie mielosupresivă este menținută conform schemei prescrise. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie avută o grijă deosebită la administrarea de medicamente chimioterapice în monoterapie sau în asocieri, care sunt cunoscute a cauza trombocitopenie severă.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia a fost asociat cu dezvoltarea sindromului mielodisplazic (SMD) și a leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Monitorizați pacienții cu cancer mamar și pulmonar pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Siclemie

Crizele de siclemie au fost asociate cu utilizarea de pegfilgrastim la pacienții cu anemie falciformă sau siclemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicii trebuie să exercite precauție atunci când prescriu pegfilgrastim la pacienți cu anemie falciformă sau siclemie, trebuie să monitorizeze parametrii clinici corespunzători și testele de laborator și să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu creșterea în dimensiuni a splinei și cu crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

A fost observat un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim. Nu au fost raportate evenimente adverse care să poată fi atribuite în mod direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a numărului de leucocite este tranzitorie, observată în mod tipic la 24 până la 48 ore după administrare, și este în concordanță cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, determinarea LEU trebuie efectuată periodic pe parcursul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește $50 \times 10^9/l$ după pragul minim estimat, administrarea acestui medicament trebuie încetată imediat.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, în cazul tratamentului inițial sau ulterior. Administrarea de pegfilgrastim trebuie oprită definitiv la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă din punct de vedere clinic. Pegfilgrastim nu trebuie administrat la pacienții cu istoric de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. Dacă apare o reacție alergică gravă, trebuie administrată terapia corespunzătoare, cu urmărirea atentă a pacientului pe parcursul mai multor zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asociere cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastimului, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic, există un potențial de imunogenitate. Frecvența generării anticorpilor anti-pegfilgrastim este în general scăzută. Anticorpilor de legare apar așa cum este de așteptat în cazul tuturor medicamentelor biologice; cu toate acestea, la momentul actual, aceștia nu au fost asociați cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată după administrarea de G-CSF la subiecții sănătoși și la pacienții cu cancer. Simptomele manifestate au inclus febră, durere abdominală, stare generală de rău, dursalgie și markeri inflamatori crescuți (de exemplu proteina C-reactivă și numărul de leucocite). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare TC și în general s-a remis după întreruperea administrării G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

Alte atenționări

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului în ceea ce privește mobilizarea celulelor sanguine progenitoare la pacienți sau la donatori sănătoși nu au fost evaluate în mod adecvat.

Activitatea hematopoietică crescută a măduvei osoase ca răspuns la terapia cu factor de creștere a fost asociată cu rezultate imagistice osoase pozitive, tranzitorii. Acest lucru trebuie luat în considerare în interpretarea rezultatelor imagistice osoase.

Excipienți

Sorbitol

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza posibilei sensibilități la chimioterapia citotoxică a celulelor mieloide cu diviziune rapidă, pegfilgrastimul trebuie administrat cu cel puțin 24 ore după administrarea terapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastimul a fost administrat în siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Utilizarea concomitentă a pegfilgrastimului cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la

pacienți. În modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și 5-fluorouracil (5-FU) sau alți antimetaboliți a evidențiat potențarea mielosupresiei.

Posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost investigate în mod specific în studiile clinice.

Interacțiunea posibilă cu litiul, care favorizează de asemenea eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiată în mod specific. Nu există dovezi privind faptul că o astfel de interacțiune ar fi dăunătoare.

Siguranța și eficacitatea Grasustek la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu întârzierea mielosupresiei (de exemplu, nitrozuree) nu au fost evaluate.

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile sau metabolizarea; cu toate acestea, studiile clinice nu au indicat o interacțiune a pegfilgrastimului cu niciun alt medicament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Grasustek nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția pegfilgrastimului/metaboliților acestuia în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Grasustek având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanța reproductivă sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele la doze săptămânale cumulative de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (pe baza suprafeței corporale) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastimul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost durerea osoasă (foarte frecventă $\geq 1/10$) și durerea musculo-scheletică (frecventă $\geq 1/100$, $< 1/10$). Durerea osoasă a fost în general de severitate ușoară până la moderată, tranzitorie, și a putut fi controlată cu analgezice standard la majoritatea pacienților.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, bufeuri de căldură și hipotensiune arterială au apărut în cazul tratamentului inițial sau ulterior cu pegfilgrastim (mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie, la pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim (mai puțin frecvente) (vezi pct. 4.4). Sindromul de permeabilitate capilară, care poate fi letal în cazul în care tratamentul este administrat cu întârziere, a fost raportat mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la pacienții cu cancer care au urmat

chimioterapie după administrarea de G-CSF; vezi pct. 4.4 și pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos.

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este raportată mai puțin frecvent în urma administrării de pegfilgrastim (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate reacții adverse pulmonare mai puțin frecvente, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, infiltrate pulmonare și fibroză pulmonară. Mai puțin frecvent, aceste cazuri au dus la insuficiență respiratorie sau SDR, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Cazuri izolate de crize de siclemie au fost raportate la pacienții cu anemie falciformă sau cu siclemie (mai puțin frecvente la pacienții cu anemie falciformă) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse provenite din studiile clinice și sistemul de raportare spontană. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Foarte rare (< 1/10000)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Sindrom mielodisplazic ¹ Leucemie mieloidă acută ¹		
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹ ; Leucocitoză ¹	Siclemie cu criză Siclemică ² ; Splenomegalie ² ; Ruptură splenică ²		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate; Anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale acidului uric		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹				
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie acută ² ; Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, infiltrate pulmonare și fibroză pulmonară) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale	Greață ¹				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă)	Sindromul Stevens-Johnson	

			acută) ^{1,2} ; Vasculită cutanată ^{1,2}		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculo-scheletică (mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgie, durere musculo-scheletică, durere cervicală)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la nivelul locului de injectare ¹ Durere toracică non-cardiacă	Reacții la nivelul locului de injectare ²		
Investigații diagnostice			Creșteri ale lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ ; Creșteri tranzitorii ale testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹		

¹ Vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos.

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață a pegfilgrastimului, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza unui număr de 1576 pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri neoplasmale maligne hematologice subiacente pot avea un rol.

Au fost raportate evenimente mai puțin frecvente de vasculită cutanată la pacienții tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim este necunoscut.

Reacții la locul de injectare, inclusiv eritem la nivelul locului de injectare (mai puțin frecvente), precum și durere la nivelul locului de injectare (evenimente frecvente), au apărut în cazul tratamentului inițial sau ulterior cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite [WBC] > 100 × 10⁹/l) (vezi pct. 4.4).

Creșterile reversibile, ușoare până la moderate ale acidului uric și ale fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente, creșterile ușoare până la moderate ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim în urma chimioterapiei citotoxice.

Greața și vărsăturile au fost observate foarte frecvent la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie.

Creșteri mai puțin frecvente ale testelor funcției hepatice pentru alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) au fost observate la pacienți după administrarea de pegfilgrastim în urma chimioterapiei citotoxice. Aceste creșteri sunt tranzitorii și se revine la valoarea inițială.

A fost observat un risc crescut de SMD/LMA după tratamentul cu pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapie și/sau radioterapie într-un studiu epidemiologic asupra pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri frecvente de trombocitopenie.

În perioada după punerea pe piață au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară în condițiile utilizării G-CSF. Acestea au apărut în general la pacienți cu boli maligne avansate, cu sepsis, cărora li s-au administrat mai multe medicamente chimioterapice sau care au efectuat afereză (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai crescută a reacțiilor adverse grave la copiii mai mici, cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani (92%), comparativ cu copiii mai mari/adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, respectiv 12 și 21 ani (80% și 67%), și adulți. Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost administrate subcutanat doze unice de 300 µg/kg unui număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la subiecții cărora li s-au administrat doze mai mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13.

Grasustek este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul uman de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) este o glicoproteină care reglează producerea și eliberarea neutrofilelor de la nivelul măduvei osoase. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al G-CSF recombinant uman (r-metHuG-CSF), cu o singură moleculă de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastimul este o formă de durată susținută a filgrastimului, datorită clearance-ului renal scăzut. S-a evidențiat că pegfilgrastimul și filgrastimul au moduri de acțiune identice, determinând o creștere pronunțată a numărului de neutrofile din sângele periferic în interval de 24 ore și creșteri minore ale numărului de monocite și/sau limfocite. Similar cu filgrastimul, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim prezintă funcție normală sau crescută, așa cum au evidențiat testele funcției chemotactice și fagocitare. La fel ca în cazul altor factori de creștere hematopoietică, G-CSF a demonstrat proprietăți de stimulare *in vitro* asupra celulelor endoteliale umane. G-CSF poate favoriza *in vitro* creșterea celulelor mieloide, inclusiv a celulelor maligne, și pot fi observate efecte similare la unele celule non-mieloide *in vitro*.

În două studii pivot randomizate, în regim dublu-orb, la pacienți cu cancer de sân de stadiul II-IV cu risc crescut care au efectuat chimioterapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, utilizarea de pegfilgrastim, în doză unică o dată la fiecare ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile similar efectului observat în cazul administrării zilnice de filgrastim (un

număr median de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că această schemă a determinat o durată medie de 5 până la 7 zile a neutropeniei de gradul 4 și o incidență de 30-40% a neutropeniei febrile. Într-un studiu (n = 157), care a utilizat o doză fixă de pegfilgrastim 6 mg, durata medie a neutropeniei de gradul 4 în cadrul grupului de tratament cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile, comparativ cu 1,6 zile în cadrul grupului de tratament cu filgrastim (diferență de 0,23 zile, ÎI 95% de -0,15, 0,63). Pe parcursul întregului studiu, rata neutropeniei febrile a fost de 13% la pacienții tratați cu pegfilgrastim, comparativ cu 20% la pacienții tratați cu filgrastim (diferență de 7%, ÎI 95% de -19%, 5%). Într-un al doilea studiu (n = 310), care a utilizat o doză ajustată în funcție de greutate (100 µg/kg), durata medie a neutropeniei de gradul 4 în cadrul grupului de tratament cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile, comparativ cu 1,8 zile în cadrul grupului de tratament cu filgrastim (diferență de 0,03 zile, ÎI 95% de -0,36, 0,30).

Rata generală a neutropeniei febrile a fost 9% la pacienții tratați cu pegfilgrastim și 18% la pacienții tratați cu filgrastim (diferență de 9%, ÎI 95% de -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu controlat cu placebo, în regim dublu-orb la paciente cu cancer de sân, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat în urma administrării unei scheme de chimioterapie corelată cu o rată a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de paciente au fost randomizate pentru a li se administra fie o doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 ore (ziua 2) după chimioterapie în cadrul fiecărui ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai scăzută la pacientele randomizate pentru a li se administra pegfilgrastim, comparativ cu placebo (1% față de 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a administrării de medicamente antiinfecțioase pe cale intravenoasă asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai scăzută în cadrul grupului de tratament cu pegfilgrastim, comparativ cu placebo (1% față de 14%, p < 0,001; și 2% față de 10%, p < 0,001).

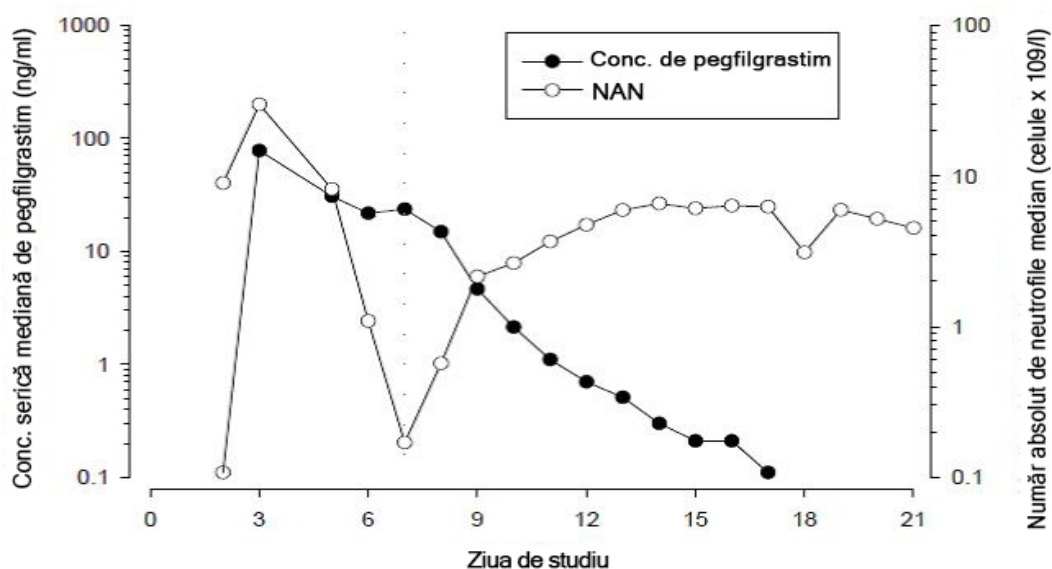
Un studiu de mici dimensiuni (n = 83), de fază II, randomizat, în regim dublu-orb, la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie mieloidă acută *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrate în timpul chimioterapiei de inducere. Timpul median de recuperare după neutropenia severă a fost estimat la 22 zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de fază II (n = 37), multicentric, randomizat, în regim deschis la pacienți copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg în urma ciclului 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 × 10⁹/l) la copiii mai mici, cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani comparativ cu copiii mai mari/adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 12 și 21 ani (6 zile și respectiv 3,7 zile) și adulți. În plus, a fost observată o incidență mai mare a neutropeniei febrile la copiii mai mici, cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari/adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 12 și 21 ani (70% și respectiv 33%), și adulți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de pegfilgrastim, concentrația serică maximă de pegfilgrastim apare la 16 - 120 ore după administrare și concentrațiile serice de pegfilgrastim se mențin pe perioada de neutropenie după chimioterapia mielosupresivă. Eliminarea pegfilgrastimului nu este liniară în raport cu doza; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade odată cu creșterea dozei. Pegfilgrastimul pare să fie eliminat în principal prin clearance-ul mediat de neutrofile, care devine saturat la doze mai crescute. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade rapid odată cu revenirea neutrofilelor la valori normale (vezi figura 1).

Figura 1. Profilul valorilor mediane ale concentrației serice de pegfilgrastim și numărului absolut de neutrofile (NAN) la pacienții tratați cu chimioterapie după o injecție unică de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu în regim deschis, cu doză unică (n = 31), diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut niciun impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârstnici

Date limitate indică faptul că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții vârstnici (> 65 ani) este similară cu cea la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după încetarea administrării chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) ($\pm$ abatere standard) ($47,9 \pm 22,5$ µg·oră/ml) decât copiii mai mari/adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 12 și 21 ani ($22,0 \pm 13,1$ µg·oră/ml și respectiv $29,3 \pm 23,2$ µg·oră/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția celui mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani), ASC medie la subiecții copii și adolescenți a părut să fie similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân în stadiul II-IV cu risc crescut cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după finalizarea chimioterapiei cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice provenite din studiile convenționale privind toxicitatea după doze repetate au evidențiat efectele farmacologice așteptate, inclusiv creșteri ale numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă a măduvei osoase, hematopoieză extramedulară și creșterea în dimensiuni a splinei.

Nu au fost observate efecte adverse la puii femelelor de șobolan gestante cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, s-a evidențiat că pegfilgrastimul a cauzat toxicitate embriofetală (pierderea embrionului) la doze cumulative de aproximativ 4 ori mai mari decât doza recomandată la om, ceea ce nu a fost observat atunci când femelele de iepure gestante au fost expuse la doza recomandată la om. În studiile la șobolan, s-a evidențiat că pegfilgrastimul poate traversa placentă. Studiile la șobolan au indicat că performanța reproductivă, fertilitatea, ciclurile estrale, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastimul administrat subcutanat. Relevanța pentru om a acestor constatări nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Acetat de sodiu*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

*Acetatul de sodiu este format prin titrarea acidului acetic glacial cu hidroxid de sodiu.

6.2. Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Grasustek poate fi păstrat la temperatura camerei (nu mai mare de 30°C) pentru o singură perioadă de timp de maximum 72 ore. Grasustek lăsat la temperatura camerei timp de peste 72 ore trebuie eliminat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de îngheț pentru o singură perioadă de sub 24 ore nu afectează în mod advers stabilitatea Grasustek.

A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (sticlă de tip I), cu un dop din cauciuc (butilic) și un ac din oțel inoxidabil cu gardă automată a acului. Acul prezintă protecție flexibilă, rigidă a acului.

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml de soluție injectabilă.

Mărime de ambalaj de o seringă preumplută cu gardă automată a acului (0,6 ml) și furnizată în ambalaj pentru eliberare conținând o seringă.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluția de Grasustek trebuie inspectată vizual pentru prezența particulelor. Doar o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, acesta devenind inactiv din punct de vedere biologic.

Lăsați seringă preumplută pentru administrare manuală să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de a utiliza seringă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Germany

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1375/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> .

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII DE RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU SERINGA AMBALATĂ ÎN BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml (10 mg/ml) soluție injectabilă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sorbitol (E420), polisorbat 20, acetat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu gardă automată pentru ac (0,6 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Exclusiv de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Important: a se citi prospectul înainte de a manipula seringă preumplută.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se evita agitarea viguroasă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1375/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Grasustek 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER CU SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Juta Pharma GmbH

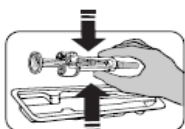
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



Important: a se citi prospectul înainte de a manipula seringă preumplută.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII AMBALATE ÎN BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Juta Pharma GmbH

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Grasustek 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pegfilgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Grasustek și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grasustek
3. Cum să utilizați Grasustek
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Grasustek
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Grasustek și pentru ce se utilizează

Grasustek este destinat utilizării la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Grasustek conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastimul este o proteină produsă prin biotehnologie în bacteria denumită *E. coli*. Acesta aparține unui grup de proteine denumite citokine și este foarte similar unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniilor granulocitare), produsă în propriul nostru organism.

Grasustek este utilizat pentru scăderea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și a apariției neutropeniei febrile (număr mic de celule albe din sânge și febră), care pot fi cauzate de utilizarea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu ritm rapid de creștere). Celulele albe din sânge sunt importante, deoarece vă ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care poate face ca numărul acestor celule în organismul dumneavoastră să scadă. Dacă celulele albe din sânge ajung la un număr scăzut, este posibil să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor, și puteți prezenta un risc crescut de infecție.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Grasustek pentru a stimula măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule sanguine) să producă mai multe celule albe, pentru a ajuta organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grasustek

Nu utilizați Grasustek

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim, proteine derivate din *E. coli* sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Grasustek, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflare a feței (anafilaxie), înroșire și valuri de căldură, erupție trecătoare pe piele și zone ale pielii care prezintă mâncărimi
- dacă manifestați tuse, febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA)
- dacă prezentați oricare dintre următoarele sau o combinație a următoarelor reacții adverse:
 - umflare sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți de respirație, umflare abdominală și senzație de sațietate și o senzație generală de oboseală. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni denumite „sindrom de permeabilitate capilară”, care face ca sângele să se scurgă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră (vezi pct. 4).
- dacă prezentați durere în partea superioară stângă a abdomenului sau durere la nivelul vârfului umărului. Acestea pot fi semne ale unei probleme a splinei dumneavoastră (splenomegalie)
- dacă ați avut recent o infecție gravă a plămânilor (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie toracică anormală (infiltrate pulmonare)
- dacă aveți cunoștință de orice modificare a numărului celulelor din sânge (de exemplu, creșterea numărului de celule albe din sânge sau anemie) sau un număr scăzut de trombocite, care reduce capacitatea sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze mai atent.
- dacă aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze afecțiunea mai atent.
- dacă sunteți un pacient cu cancer de sân sau cancer pulmonar, Grasustek administrat în combinație cu chimioterapie și/sau radioterapie poate crește riscul de apariție a unei afecțiuni precanceroase a sângelui, numită sindrom mielodisplazic (SMD) sau a unui tip de cancer al sângelui, numit leucemie mieloidă acută (LMA). Simptomele pot include oboseală, febră și învînețire sau sângerare ușoară.
- dacă prezentați semne de alergii apărute brusc, cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi pe piele sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii sau altor părți ale corpului, senzație de lipsă de aer, respirație șuierătoare sau probleme de respirație. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- Dacă aveți simptome de inflamație a aortei (un vas mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), acest lucru a fost raportat rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere de spate și markeri inflamatori crescuți. Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina, întrucât Grasustek poate afecta filtrele de mici dimensiuni din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea Grasustek. Opriți utilizarea Grasustek și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscul de dezvoltare a cancerelor sângelui. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancer ale sângelui, nu trebuie să utilizați Grasustek decât la indicația medicului dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau incapacitatea de a menține un răspuns la tratamentul cu pegfilgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele, inclusiv dacă ați dezvoltat anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Grasustek împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Grasustek nu a fost testat la femeile gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați,
- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Grasustek, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Trebuie să încetați alăptarea dacă utilizați Grasustek, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Grasustek nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Grasustek conține sorbitol (E420) și sodiu

Acest medicament conține 30 mg sorbitol în fiecare doză de 6 mg, care este echivalent cu 50 mg/ml. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Grasustek

Utilizați întotdeauna Grasustek exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este de o injecție subcutanată de 6 mg (injecție sub pielea dumneavoastră), utilizând o seringă preumplută, și aceasta trebuie administrată cu cel puțin 24 ore după ultima dumneavoastră doză de chimioterapie, la finalul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Autoinjectarea Grasustek

Medicul dumneavoastră poate decide că este mai convenabil pentru dumneavoastră să vă autoinjectați Grasustek. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să vă autoinjectați. Nu încercați să vă autoinjectați dacă nu ați fost instruit în prealabil.

Pentru mai multe instrucțiuni privind modul în care să vă autoinjectați Grasustek, vă rugăm să citiți punctul de la finalul acestui prospect.

Nu agitați Grasustek cu putere, întrucât aceasta îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați mai mult Grasustek decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Grasustek decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să injectați Grasustek

Dacă ați omis o doză de Grasustek, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta când trebuie să injectați următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele sau o combinație a următoarelor reacții adverse:

- umflare sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți de respirație, umflare abdominală și senzație de sațietate și o senzație generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă în general într-o manieră rapidă.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane), denumită „sindrom de permeabilitate capilară”, care face ca sângele să se scurgă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și necesită asistență medicală de urgență.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere osoasă. Medicul dumneavoastră vă va spune ce medicamente puteți lua pentru ameliorarea durerii osoase.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere la nivelul locului de injectare.
- dureri generale și durere la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- unele modificări care pot avea loc la nivelul sângelui dumneavoastră, dar acestea vor fi detectate prin analizele de sânge periodice. Numărul de celule albe în sângele dumneavoastră poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul trombocitelor dumneavoastră poate deveni scăzut, ceea ce poate duce la apariția vânătăilor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacții de tip alergic, inclusiv înroșire și valuri de căldură, erupție trecătoare pe piele și zone ale pielii în relief, care prezintă mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflare a feței).
- creștere în dimensiuni a splinei.
- ruptură a splinei. Unele cazuri de ruptură a splinei au fost letale. Este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți durere în partea superioară stângă a abdomenului sau durere la nivelul umărului stâng, întrucât aceasta poate fi legată de o problemă a splinei dumneavoastră.
- probleme de respirație. Dacă prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.
- a apărut sindrom Sweet (leziuni vineții, în relief, dureroase, la nivelul membrelor și uneori al feței și gâtului, însoțite de febră), dar alți factori pot juca un rol.
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor sanguine de la nivelul pielii).
- leziuni la nivelul filtrelor mici din interiorul rinichilor dumneavoastră (glomerulonefrită).
- înroșire la nivelul locului de injectare.
- tuse cu sânge (hemoptizie).
- tulburări ale sângelui (sindrom mielodisplazic [SMD] sau leucemie mieloidă acută [LMA]).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- inflamația aortei (vasul de mari dimensiuni care transportă sângele de la inimă în organism), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânului (hemoragie pulmonară).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, cu exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome

asemănătoare gripei. Opreți utilizarea Grasustek dacă dezvoltă aceste simptome și contactați medicul sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Grasustek

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Puteți să scoateți Grasustek din frigider și să îl păstrați la temperatura camerei (nu mai mare de 30°C), timp de maximum 3 zile. Odată ce seringă a fost scoasă din frigider și a atins temperatura camerei (nu mai mare de 30°C), medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 zile sau eliminat.

A nu se congela. Grasustek poate fi utilizat dacă este congelat accidental pentru o singură perioadă de timp cu durata mai mică de 24 ore.

A se păstra recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Grasustek

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată Grasustek și conținutul ambalajului

Grasustek este o soluție injectabilă limpede, incoloră, în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută din sticlă cu un ac din oțel inoxidabil atașat și capac pentru ac. Seringile sunt furnizate cu o gardă de siguranță automată pentru ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Juta Pharma GmbH,

Gutenbergstr 13,
24941 Flensburg,
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Ελλάδα

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

Österreich

Vertrieb
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

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

Slovenija

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

Česká republika

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

France

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

België / Belgique / Belgien, България, Deutschland, Eesti, España, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg / Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Polska, Portugal, Sverige, Danmark, Norge, Suomi/Finland
Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13, 24941 Flensburg, Germany
Tel: +49(0)461995799-0

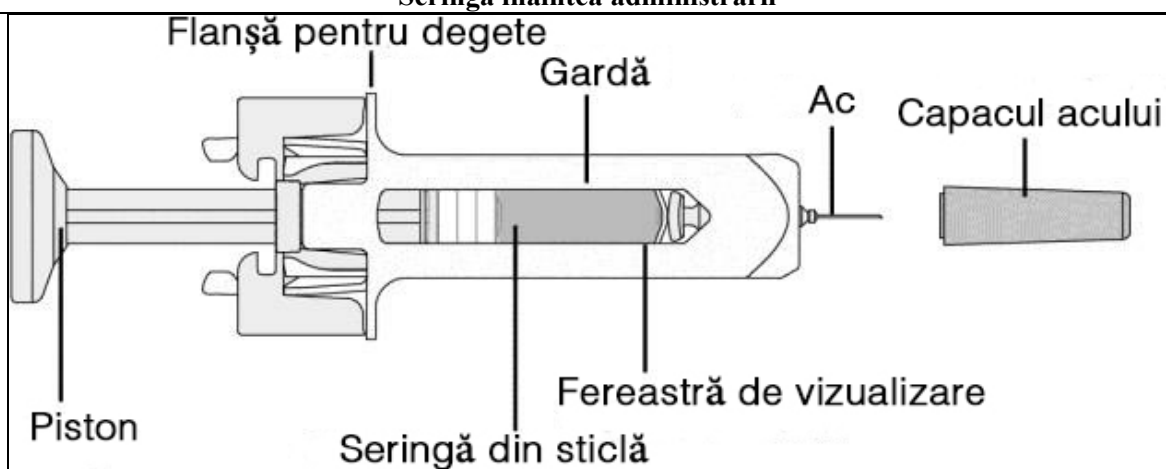
Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

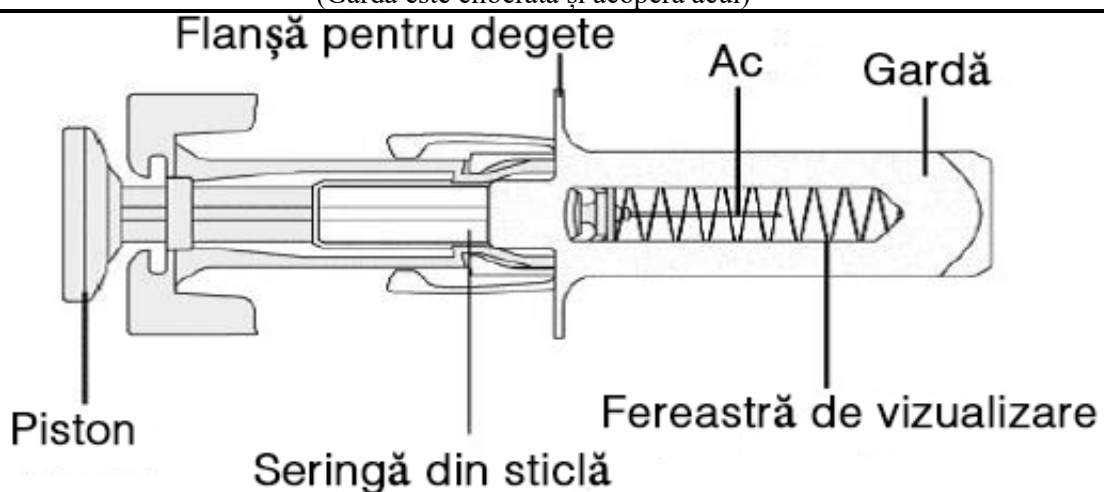
Instrucțiuni de utilizare:

Ghid privind componentele
Seringă înainte administrării



Atenție: Evitați contactul cu pistonul și acul în timpul pregătirii seringii. Dispozitivul de siguranță este activat în mod normal de presiunea exercitată de piston asupra seringii.

Seringă după administrare
 (Garda este eliberată și acoperă acul)



Important

Înainte să utilizați o seringă preumplută cu Grasustek cu gardă automată pentru ac, citiți aceste informații importante:

- Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost instruit de medicul dumneavoastră sau de profesionistul din domeniul sănătății.
- Grasustek este administrat sub formă de injecție în țesutul aflat imediat sub piele (administrare subcutanată).
- ✗ **Nu** îndepărtați capacul gri al acului de pe seringă preumplută până când nu sunteți pregătit să vă injectați.
- ✗ **Nu** utilizați seringă preumplută dacă aceasta a fost scăpată pe o suprafață dură. Utilizați o nouă seringă preumplută și adresați-vă medicului dumneavoastră sau profesionistului din domeniul sănătății.
- ✗ **Nu** încercați să activați seringă preumplută înainte de injectare.
- ✗ **Nu** încercați să îndepărtați garda de siguranță transparentă a seringii preumplute de pe seringă preumplută.
- ✗ **Nu** încercați să îndepărtați eticheta detașabilă de pe corpul seringii preumplute înainte de a vă administra injecția.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau furnizorului de servicii medicale dacă aveți orice întrebări.

Pasul 1: Pregătirea materialelor

- A.** Îndepărtați tăvița cu seringă preumplută din ambalaj și adunați materialele necesare pentru injecție: tampon cu alcool, tampon de vată sau compresă de tifon, un plasture și un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (nu sunt incluse).

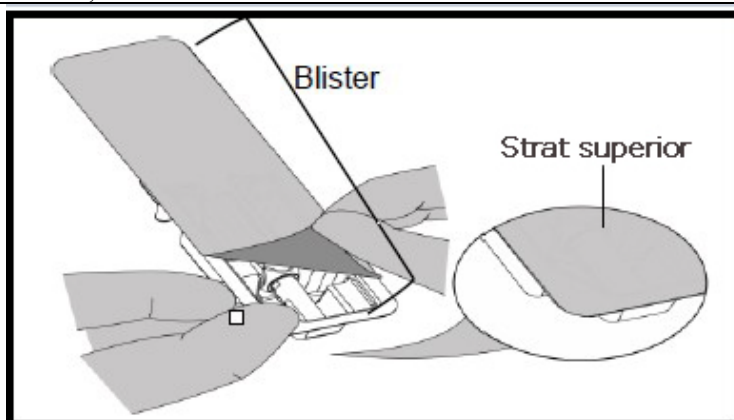
Pentru o injecție mai confortabilă, lăsați seringă preumplută la temperatura camerei timp de aproximativ 30 minute înainte de injectare. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

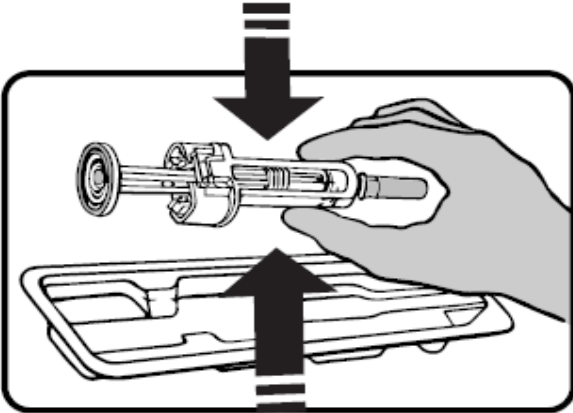
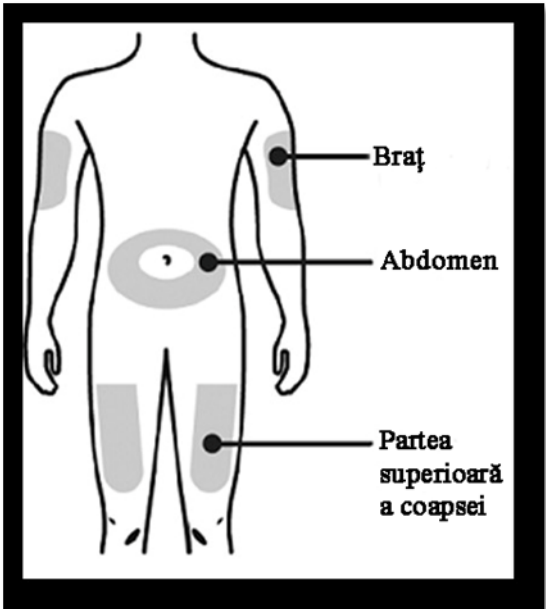
Plasați noua seringă preumplută și celelalte materiale pe o suprafață de lucru curată, bine luminată.

- ✗ **Nu** încercați să încălziți seringă utilizând o sursă de căldură precum apa caldă sau cuptorul cu microunde.
- ✗ **Nu** lăsați seringă preumplută expusă la lumina solară directă.
- ✗ **Nu** agitați seringă preumplută.

Nu lăsați seringile preumplute la vederea și îndemâna copiilor.

- B.** Atenționare/precauție: Verificați să nu existe niciun fragment liber sau lichid în interiorul ambalajului. În caz de dubii, NU deschideți acest ambalaj și luați un alt ambalaj în schimb. Deschideți blisterul dezlipind stratul superior înspre înapoi, până la desprinderea completă de pe blister, așa cum este ilustrat.



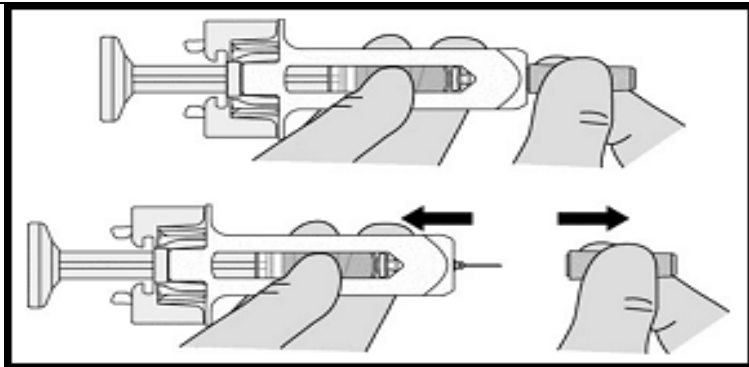
C.	Atenționare/precauție: NU ridicați produsul ținându-l de piston sau de capacul acului. Scoateți seringă preumplută din blister așa cum este ilustrat.
	
D.	Inspectați conținutul medicamentului prin fereastra de vizualizare a seringii preumplute.
✗ Nu utilizați seringă preumplută dacă: • Medicamentul este tulbure sau prezintă particule. Lichidul trebuie să fie limpede și incolor. • Orice parte pare să fie crăpată sau spartă. • Capacul gri al acului lipsește sau nu este atașat în mod securizat. • A fost depășită ultima zi a lunii datei de expirare tipărită pe etichetă. În toate cazurile, adresați-vă medicului dumneavoastră sau furnizorului de îngrijiri medicale.	
Pasul 2: Pregătirea personală	
A.	Spălați-vă bine pe mâini. Pregătiți și curățați locul de injectare.
	
Puteți utiliza: • Partea superioară a coapsei. • Abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului. • Partea exterioară a brațului (doar dacă altcineva vă administrează injecția). Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce. ✗ Nu atingeți locul de injectare înainte de injecție.	



Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, vineție, înroșită sau dură. Evitați injectarea în zone care prezintă cicatrici sau vergeturi.

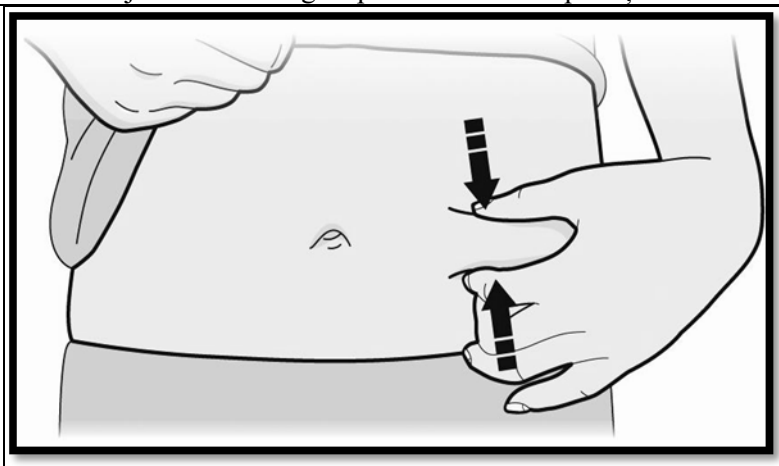
B.

Atenționare/precauție: **NU** răsuciți capacul acului sau nu atingeți acul sau pistonul. Detașați capacul acului așa cum este ilustrat și manipulați garda pentru a evita vătămarile sau îndoirea acului.



C.

Prindeți locul de injectare între degete pentru a crea o suprafață fermă.

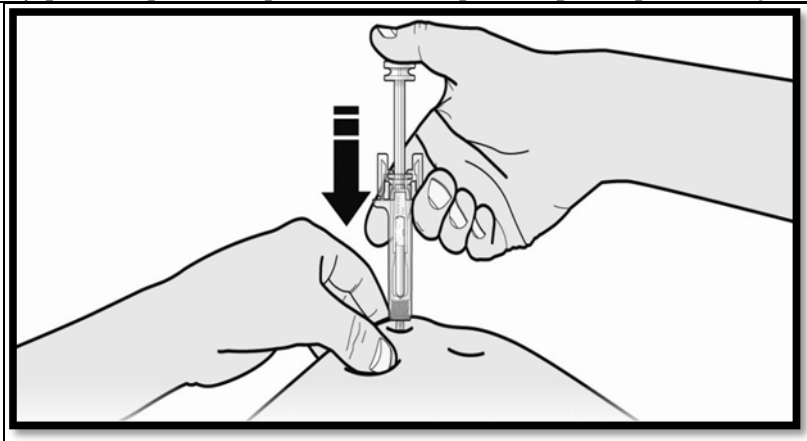


Este important să țineți pielea între degete în timpul injectării.

Pasul 3: Injectarea

A.

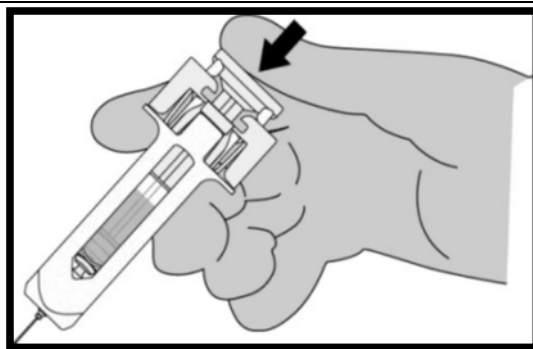
INTRODUCEȚI acul în piele.
Apăsăți pistonul ținând în același timp de flanșele pentru degete.
Apăsăți pistonul până la capăt sau cât de departe se poate, pentru a injecta toată soluția.



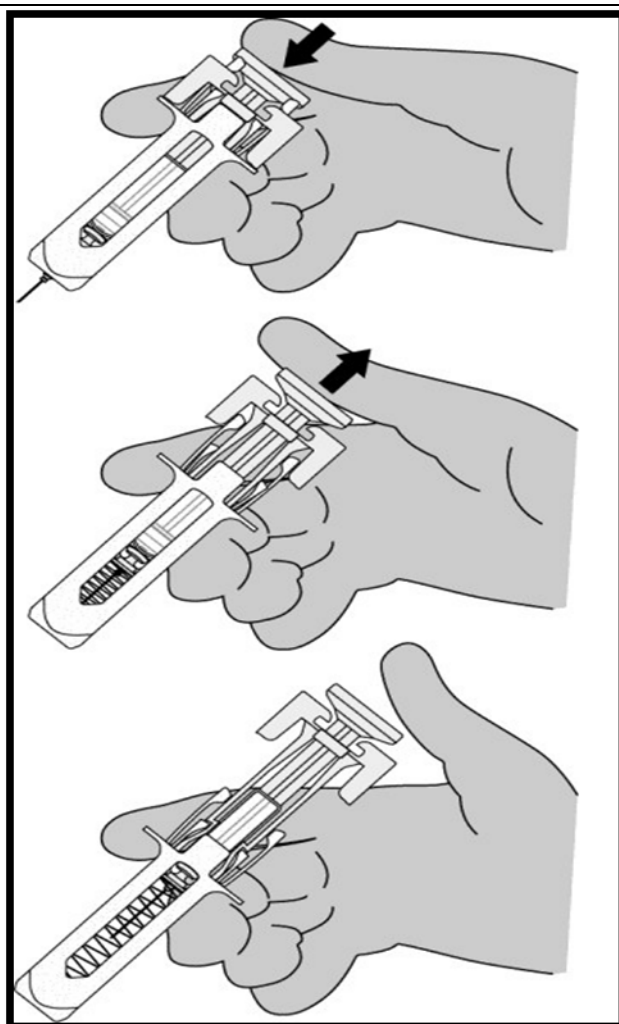
Nu atingeți locul de injectare înainte de injecție.

B.

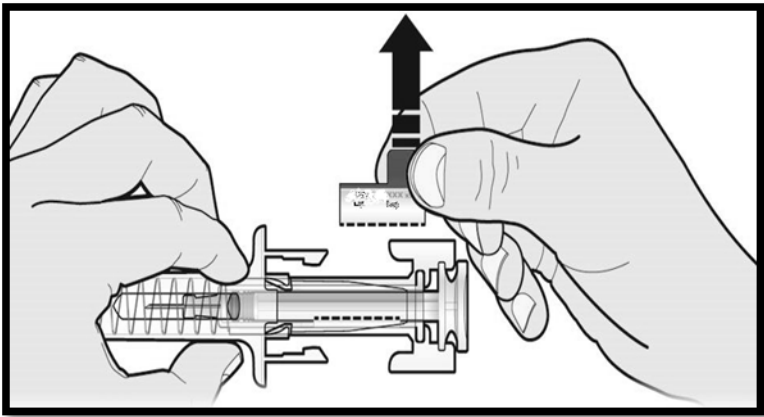
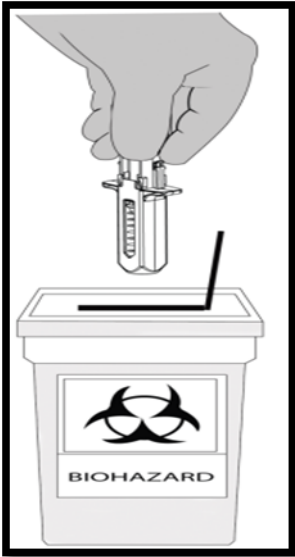
Întreaga doză trebuie administrată pentru a se declanșa garda.



- C. După ce injectarea este finalizată, poate fi urmată una dintre următoarele metode alternative:
- Îndepărtați acul din locul de injectare și eliberați pistonul până când întregul ac este acoperit de gardă.
 - Eliberați pistonul până când acul este acoperit și apoi îndepărtați seringă din locul de injectare.



Atenționare/precauție: Dacă garda nu este activată sau este activată doar parțial, eliminați seringă fără a pune la loc capacul acului.

Doar pentru profesioniștii din domeniul sănătății Denumirea comercială a medicamentului trebuie înregistrată clar în fișa pacientului.	
 Răsuciți pistonul pentru a mișca eticheta într-o poziție în care să puteți îndepărta eticheta seringii.	
Pasul 4: Finalizare	
A.	Eliminați medicamentul utilizat imediat într-un recipient pentru obiecte ascuțite sau așa cum ați fost instruit de către profesionistul din domeniul sănătății.
 Medicamentele trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Nu lăsați seringă și recipientul pentru obiecte ascuțite la vedere și îndemâna copiilor. ✗ Nu reutilizați seringă preumplută. ✗ Nu reciclați seringile preumplute sau nu le eliminați pe calea reziduurilor menajere.	
B.	Examinați locul de injectare. Dacă este prezent sânge, presăți un tampon de vată sau o compresă de tifon pe locul de injectare. Nu masați locul de injectare. Aplicați un plasture dacă este necesar.