

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Grasustek 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same**.

*Izdelano v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, ki ji sledi konjugacija s polietilen glikolom (PEG).

**Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml.

Učinkovitosti tega zdravila ne gre primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola (E 420) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s pegfilgrastimom morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) pegfilgrastima, ki je dan vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju, se sprememba odmerka ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Grasustek se injicira subkutano. Injekcija se daje v stegno, trebuh ali nadlaket.

Za navodila glede ravnavanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Omejeno število kliničnih podatkov kaže na primerljiv učinek na čas do okrevanja od hude nevtropenije za pegfilgrastim oziroma filgrastim pri bolnikih z *de novo* akutno mieloično levkemijo (AML) (glejte poglavje 5.1). Vendar pa dolgoročni učinki pegfilgrastima pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, lahko spodbudi rast mieloičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno AML nista raziskani, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od AML.

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Grasustek pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let, in s citogenetiko t(15;17), nista dokazani.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. To zdravilo se ne sme uporabljati za povečevanje odmerka citotoksične kemoterapije preko odmerkov iz uveljavljenih shem odmerjanja.

Neželeni dogodki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi utegnejo biti bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma dihalne stiske odraslih (ARDS – Adult Respiratory Distress Syndrome). V takem primeru je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o primerih glomerulonefritisa. V splošnem so se dogodki glomerulonefritisa razrešili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju jemanja filgrastima in pegfilgrastima. Priporočljivo je izvesti analizo urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja (G-CSF) so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracije. Bolnike, pri katerih se pojavi simptom kapilarne prepustnosti, je treba natančno nadzorovati, deležni pa morajo biti tudi standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi pegfilgrastima so poročali o na splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih rupture vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo biti pozorni pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med dovajanjem posameznih zdravil za kemoterapijo ali njihovih kombinacij, za katera je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim Rakom

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom (glejte poglavje 4.8). Bolnike z rakom dojke in pljučnim rakom spremljajte za znake in simptome MDS/AML.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastimi celicami ali srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo pegfilgrastim bolnikom s srpastimi celicami ali srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status ter biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali višje. Ne poročajo o neželenih dogodkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, ga tipično opazimo od 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Skladno s kliničnimi učinki in potencialom za levkocitozo je treba med zdravljenjem v rednih presledkih preverjati število belih krvničk. Če število belih krvničk po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj ukiniti.

Preobčutljivost

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom je bila opisana preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Pegfilgrastim je treba dokončno ukiniti pri bolnikih, pri katerih je prišlo do klinično pomembnih preobčutljivostnih reakcij. Pegfilgrastim se ne sme dajati bolnikom z znano preobčutljivostjo na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih, obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu so v splošnem nizke. Vezalna protitelesa sicer nastajajo, kot se to pričakuje pri vseh bioloških zdravilih, vendar pa trenutno niso povezana z nevtralizirajočo aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in onkološkim bolnikom so poročali o aortitisu. Simptomi so vključevali zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane označevalce vnetja (npr. število C-reaktivnega proteina in belih krvničk). Aortitis je bil v večini primerov diagnosticiran s slikanjem CT in je na splošno izzvenel po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Druga opozorila

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili.

Povečana hematopoetska aktivnost kostnega mozga kot odgovor na zdravljenje z rastnim faktorjem je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

Pomožne snovi

Sorbitol

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6-miligramski odmerek, kar pomeni, da je praktično »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dovajati vsaj 24 ur po dovojanju citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dovajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe pegfilgrastima s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastima in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antimetabolitov okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki prav tako pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, varnosti in učinkovitosti zdravila Grasustek niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s katerim koli drugim zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so ti omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Grasustek ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko, zato tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Grasustek, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno od 6- do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pegfilgrastim nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosto $\geq 1/10$) in mišičnoskeletna bolečina (pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerne stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije preobčutljivostne vrste, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasno $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Pri bolnikih, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso (občasno) (glejte poglavje 4.4).

Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) so pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo po uporabi G-CSF, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko življenjsko nevaren, če se ne zdravi takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Občasen neželeni učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o pljučnih neželenih učinkih, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali ARDS, ki sta lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastimi celicami ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih in med spontanim poročanjem. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			mielodisplastični sindrom ¹ akutna mieloična levkemija ¹		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija ¹ ; levkocitoza ¹	srpastocelična anemija s krizo ² ; splenomegalija ² ; ruptura vranice ²		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije; anafilaksija		
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline		
Bolezni živčevja	glavobol ¹				
Žilne bolezni			sindrom kapilarne prepustnosti ¹	aortitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske ² ; pljučni neželeni učinki (intesticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza) hemoptiza	pljučna hemoragija	
Bolezni prebavil	navzea ¹				
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) ^{1,2} ; kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom	

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	mišično-skeletna bolečina (mialgija, artralgijska bolečina, bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu)			
Bolezni sečil			glomerulonefritis ²		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja ¹ ; bolečina v prsih, ki ne izvira iz srca	reakcije na mestu injiciranja ²		
Preiskave			zvišanje laktat-dehidrogenaze in alkalne fosfataze ¹ ; prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST ¹		

¹ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

² Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem po obdobju trženja pegfilgrastima, niso pa jih opažali v randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih. Kategorija pogostnosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1.576 bolnikih, ki so prejeli pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih Sweetovega sindroma, vendar ima v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovna maligna hematološka bolezen.

Občasno so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejema pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasno) in tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosto).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk $>100 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so po citotoksični kemoterapiji prejeli pegfilgrastim.

Navzeo in glavobole so pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo, opazili zelo pogosto.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji prejeli pegfilgrastim, pojavila zvišanja jetrnih funkcijskih testov (LFT) za alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

V epidemiološki študiji pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom so opazili večje tveganje za pojav MDS/AML po zdravljenju z zdravilom pegfilgrastim skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.

V obdobju po trženju zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo G-CSF. Ti primeri so se v splošnem pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa,

bolnikov, ki so uporabljali več zdravil za kemoterapijo, ali bolnikov, ki so se zdravili z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0-5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih učinkov (92 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6-11 let ter od 12-21 let (80 % oziroma 67 %), ter pri odraslih. Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih učinkov. Neželeni dogodki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejeli nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA13.

Zdravilo Grasustek je podobno biološko zdravilo. Podrobnejše informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Faktor, ki stimulira človeške granulocitne kolonije (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega človeškega G-CSF (r-metHuG-CSF) z eno samo molekulo 20 kd polietilenglikola (PEG). Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, saj v 24 urah povzročita izrazito zviševanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu nevtrofilci, ki nastanejo pri odgovoru na pegfilgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje, kot kažejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetskih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II.-IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in pojav febrilne nevtropenije, podobno kot so to opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila dnevni aplikacij je bila 11). Poročajo, da je ta odmerna shema v odsotnosti podpore s strani ravnega faktorja povzročila nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala od 5 do 7 dni, in 30- do 40-odstotno incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji (n = 157), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dneva, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dneva (razlika 0,23 dneva, 95-odstotni IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 13 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20 % (razlika 7 %, 95-odstotni IZ je -19 %, 5 %). V drugi

študiji (n = 310), v kateri so uporabljali za telesno maso popravljen odmerek (100 µg/kg), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dneva, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dneva (razlika 0,03 dneva, 95-odstotni IZ je -0,36, 0,30).

Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9 %, 95-odstotni IZ je -16,8 %, -1,1 %).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom na dojki so ocenili učinek pegfilgrastima na pojav febrilne nevtropenije po uporabi takšne sheme kemoterapije, ki je povezana z 10- do 20-odstotnim deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m² vsake 3 tedne za 4 cikle). Devetstoosemindvajset bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placebo, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Pojav febrilne nevtropenije je bil nižji pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pa pri tistih, ki so dobivale placebo (1 % v primerjavi s 17 %, p <0,001). Med prejemnicami pegfilgrastima je bil manjši tudi pojav hospitalizacij in i.v. antiinfekcijske terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1 % v primerjavi s 14 %, p <0,001, ter 2 % v primerjavi z 10 %, p <0,001).

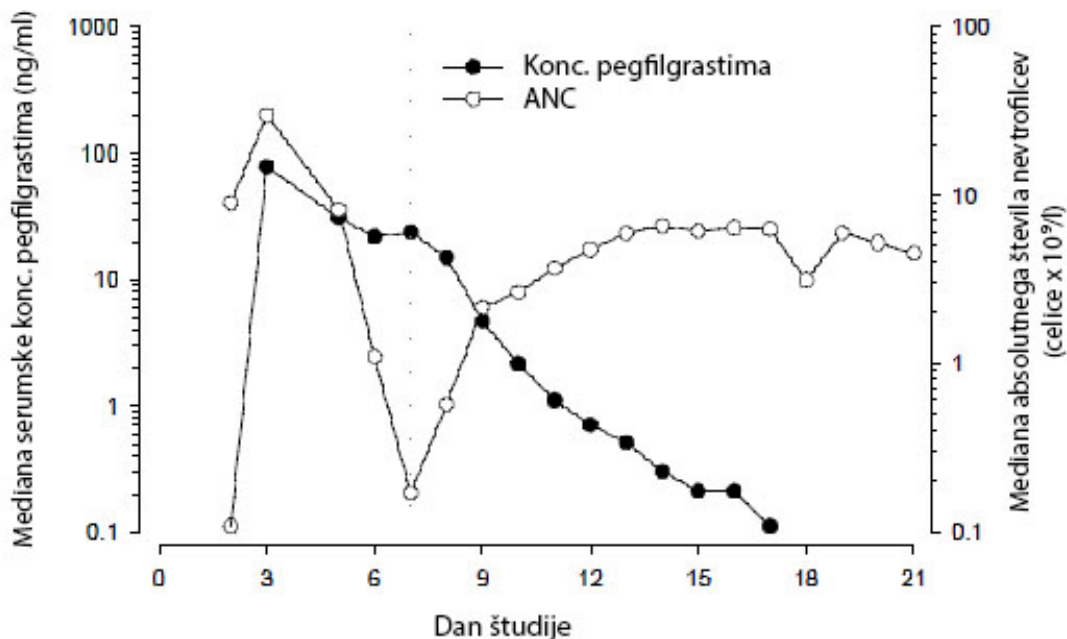
Majhna (n = 83) randomizirana, dvojno slepa študija II. faze pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloične levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkratno 6-miligramski odmerek) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnega izida niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji II. faze pri pediatričnih bolnikih s sarkomom (n = 37), ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VAdriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0-5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci < 0,5 × 10⁹ /l) (8,9 dneva) kot pri starejših otrocih, starih od 6-11 let (6 dni) in od 12-21 let (3,7 dneva), in pri odraslih. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0-5 let, ugotovili pogostejši pojav febrilne nevtropenije (75 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6-11 let (70 %) in od 12-21 let (33 %), ter pri odraslih (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi od 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima pa se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča v glavnem z očiščkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očiščka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po eni sami 6-miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka (n = 31) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših osebah (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE prejeli 100 µg/kg pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0-5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) (± standardni odklon) večja (47,9 ± 22,5 µg h/ml) kot pri otrocih, starih od 6-11 let (22,0 ± 13,1 µg·h/ml) in od 12-21 let (29,3 ± 23,2 µg h/ml) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0-5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II.-IV. stadiju, ki so prejele 100 µg/kg pegfilgrastima po dokončanju doksorubicina/docetaksela (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in povečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kuncih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki znašajo približno 4-kratni odmerek, priporočen za človeka, povzroča toksičnost za zarodek in plod (izgubo zarodka), česar ni bilo opaziti, ko so bile breje samice kuncev izpostavljene odmerku, priporočenem za človeka. V študijah, opravljenih na podganah, se je izkazalo, da lahko pegfilgrastim prehaja skozi placentu.

Študije, opravljene na podganah, so pokazale, da subkutano dovajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnosti razmnoževanja, plodnost, pojavne cikle, dni med seznanjanjem in parjenjem ter preživetje v maternici. Pomembnost teh ugotovitev za človeka ni znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

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

* Natrijev acetat nastane s titracijo ledocetne kisline z natrijevim hidroksidom.

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, še zlasti ne z raztopinami natrijevega klorida.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravilo Grasustek je lahko izpostavljeno sobni temperaturi (vendar ne temperaturi nad 30 °C) za enkratno obdobje, ki ne sme preseči 72 ur. Zdravilo Grasustek, ki je bilo sobni temperaturi izpostavljeno dlje kot za 72 ur, je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Naključna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča za enkratno obdobje do 24 ur nima neugodnega vpliva na stabilnost zdravila Grasustek.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z (butilnim) gumijastim zamaškom in igla iz nerjavečega jekla z avtomatičnim ščitnikom igle. Igla je zaščitena z upogljivim trdnim ščitnikom igle.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje z eno napolnjeno brizgo z avtomatičnim ščitnikom igle (0,6 ml) je na voljo v razdeljevalnem pakiranju, ki vsebuje eno brizgo.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem je treba pregledati videz raztopine Grasustek, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirati se sme le raztopina, ki je bistra in brezbarvna.

Zaradi čezmernega stresa se lahko pegfilgrastim aktivira, s čimer postane biološko neaktiven.

Pred uporabo počakajte 30 minut, da napolnjena injekcijska brizga za ročno injiciranje doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1375/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2019

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA BRIZGO V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Grasustek 6 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napoljnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml (10 mg/ml) raztopine za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), polisorbitat 20, natrijev acetat, voda za injekcije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi

Ena napoljnjena injekcijska brizga z avtomatičnim ščitnikom igle (0,6 ml).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pomembno: pred ravnanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

Za subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1375/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Grasustek 6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Grasustek 6 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Juta Pharma GmbH

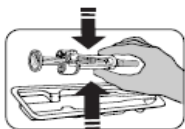
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



Pomembno: pred ravnanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Juta Pharma GmbH

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Grasustek 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pegfilgrastim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Grasustek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grasustek
3. Kako uporabljati zdravilo Grasustek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Grasustek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Grasustek in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Grasustek je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 let ali več.

Zdravilo Grasustek vsebuje učinkovino pegfilgrastim. Pegfilgrastim je beljakovina, biotehnološko pridobljena iz bakterij *E. coli*. Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini, in je zelo podobna naravni beljakovini (granulocitne kolonije spodbujajočemu faktorju), ki nastaja v telesu.

Zdravilo Grasustek se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk) in zmanjševanje pojavljanja febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo), ki ju lahko povzroča uporaba citotoksične kemoterapije (zdravila, ki uničujejo hitro rastoče celice). Bele krvničke so pomembne, ker se vašemu telesu pomagajo boriti proti okužbam. Te celice so zelo občutljive za učinke kemoterapije, ki lahko povzroči zmanjšanje števila teh celic v vašem telesu. Če bele krvničke padejo na nizko raven, jih lahko v telesu ne ostane dovolj, da bi se borile proti bakterijam, in nevarnost okužb se bo pri vas zvečala.

Vaš zdravnik vam je predpisal zdravilo Grasustek, da bi spodbudilo vaš kostni mozeg (tisti del kosti, ki izdeluje krvničke) k izdelavi več belih krvničk, ki se vašemu telesu pomagajo boriti proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grasustek

Ne uporabljajte zdravila Grasustek

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, beljakovine, pridobljene iz bakterij *E. coli*, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Grasustek se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, otekanjem obraza (anafilakso), pordelostjo in navali vročine, izpuščajem na koži in predeli kože, ki srbijo;
- če začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in začnete težko dihati. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS);
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogosto odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. To so lahko simptomi motnje, imenovane »sindrom kapilarne prepustnosti«, ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu (glejte poglavje 4).
- če začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija);
- če ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate);
- če ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). Zdravnik vas bo morda moral natančneje nadzirati;
- če imate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo morda moral natančneje nadzirati vaše stanje.
- če imate raka dojke ali pljučnega raka, lahko zdravilo Grasustek v kombinaciji s kemoterapijo in/ali zdravljenjem z obsevanjem poveča vaše tveganje za predrakavo krvno bolezen, imenovano mielodisplastični sindrom (MDS), ali krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, vročino in nagnjenost k podplutbam ali krvavenju.
- če se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.
- če imate simptome vnetja aorte (velike krvne žile, ki prenaša kri iz srca v telo), so o tem redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih.. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane označevalce vnetja. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Zdravnik bo redno pregledoval vašo kri in urin, saj lahko zdravilo Grasustek okvari drobne filtre v ledvicah (glomerulonefritis).

Ob uporabi zdravila Grasustek so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom). Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Grasustek in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

S svojim zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnega raka. Če se vam bodo pojavili ali je verjetno, da se vam bodo pojavili krvni raki, ne smete uporabljati zdravila Grasustek, razen če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na pegfilgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s pegfilgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem, ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Druga zdravila in zdravilo Grasustek

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Zdravila Grasustek pri nosečnicah niso preskusili. Pomembno je, da poveste zdravniku, če:

- ste noseči ali dojite;
- mislite, da bi lahko bili noseči, ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Grasustek zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Če uporabljate zdravilo Grasustek, morate prenehati dojit, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Grasustek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Grasustek vsebuje sorbitol (E420) in natrij

Vsak 6-miligramski odmerek tega zdravila vsebuje 30 mg sorbitola, kar je enakovredno vsebnosti 50 mg/ml.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6-miligramski odmerek, kar pomeni, da je praktično »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Grasustek

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni odmerek je ena 6-miligramska subkutana (podkožna) injekcija z uporabo napolnjene injekcijske brizge, ki jo morate prejeti vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Samoinjiciranje zdravila Grasustek

Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bi bilo za vas prikladneje, če si zdravilo Grasustek injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste injekcije dajali sami. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si injekcij ne poskušajte dajati sami.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila Grasustek si preberite v poglavju na koncu tega Navodila za uporabo.

Zdravila Grasustek ne smete močno stresati, ker to lahko vpliva na njegovo delovanje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Grasustek, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila Grasustek, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Grasustek

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Grasustek, se morate posvetovati z zdravnikom, da se bosta dogovorila, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogosto odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasne motnje (pojavi se lahko pri 1 od 100 oseb), imenovane »sindrom kapilarne prepustnosti«, ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu in zahteva nujno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečine v kosteh;
- slabost in glavoboli.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- bolečina na mestu injiciranja;
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah;
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše časovno obdobje poveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in zardevanjem, izpuščaji na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo;
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (slabost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza);
- povečana vranica;
- ruptura vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili usodni. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vranico;
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika;
- Sweetov sindrom (izbočene, boleče spremembe slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu s povišano telesno temperaturo), vendar na to lahko vplivajo tudi drugi dejavniki;
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- okvara drobnih filtrov v ledvicah (glomerulonefritis);
- pordelost na mestu injiciranja;
- izkašljevanje krvi (hemoptiza).
- boleznimi krvi (mielodisplastični sindrom [MDS] ali akutna mieloična levkemija [AML]).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb):

- vnetje aorte (velike krvne žile, po kateri teče kri iz srca v telo); glejte poglavje 2,
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh, pred tem pa se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi. Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Grasustek in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Grasustek

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravilo Grasustek smete vzeti iz hladilnika in ga pri sobni temperaturi (pod 30 °C) hraniti največ 3 dni. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (pod 30 °C), jo morate v 3 dneh bodisi porabiti ali pa zavreči.

Ne zamrzujte. Zdravilo Grasustek smete uporabiti, če je bilo pomotoma zamrznjeno eno samo obdobje, krajše od 24 ur.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da so v njem delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Grasustek

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska igla vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Druge sestavine so natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitol 20 in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Grasustek in vsebina pakiranja

Zdravilo Grasustek je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Ena škatla vsebuje 1 stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo s pričvrščeno iglo iz nerjavečega jekla in pokrovčkom igle. Brizge so na voljo z avtomatičnim ščitnikom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα

България

Zentiva, k.s.
86, Bulgaria Blvd.

τηλ 210 6776550-1

Sofia 1680, Bulgaria
Тел: + 359 2 805 72 08

Hrvatska

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

Ísland

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

Magyarország

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

Polska

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

România

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

Österreich

Vertrieb
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Osterreich
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

Slovenská republika

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

Eesti

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

Deutschland

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

Italia

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

Sverige, Danmark, Norge

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

Suomi/Finland

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

Lietuva

SIA „Unikmed Baltija“
Gertrūdos g. 33/35-2,
LV-1011, Ryga, Latvija
Tel.: +371 64 412-474

Latvija

SIA Unikmed Baltija
Gertrūdes iela 33/35-2,
LV-1011, Rīga, Latvija
Tālrunis: +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,**

France

Zentiva France

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

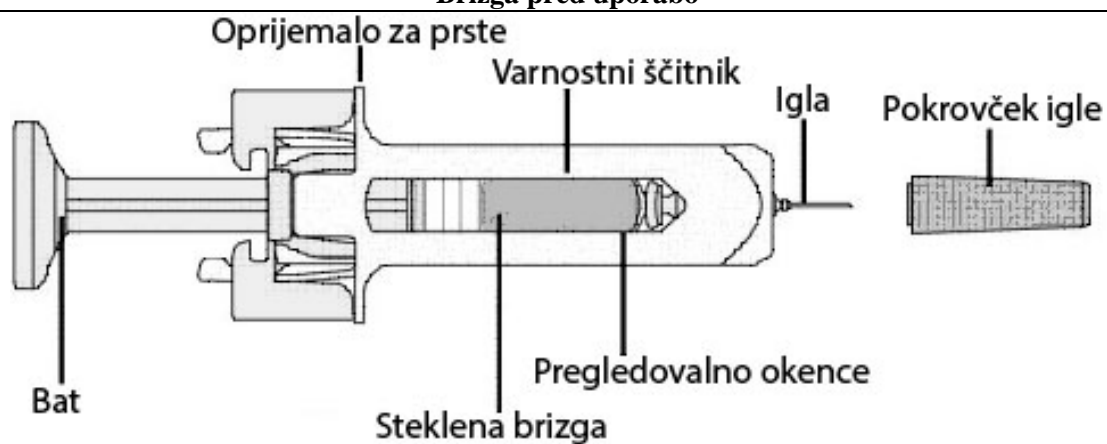
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo:

Sestavni deli

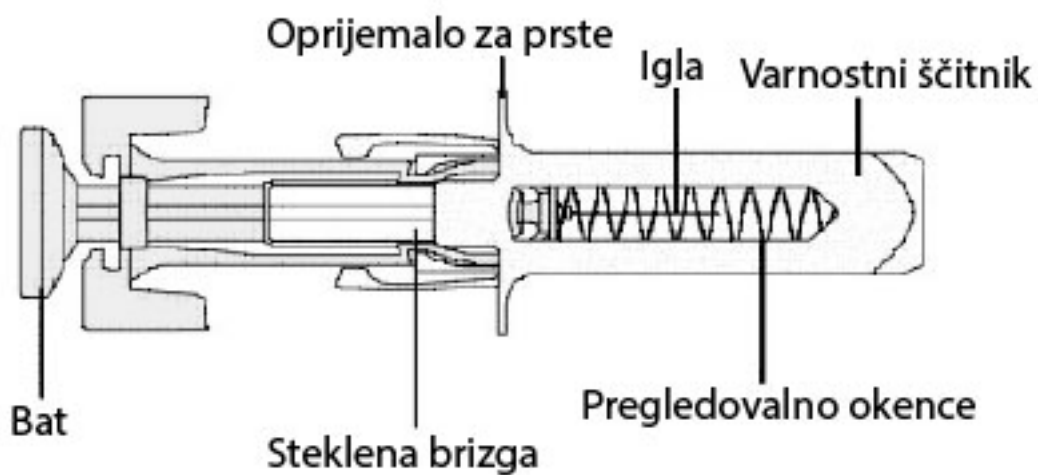
Brizga pred uporabo



Pozor: Med pripravo brizge se ne dotikajte bata in igle. Varnostna naprava se običajno aktivira s pritiskom bata na brizgo.

Brizga po uporabi

(Varnostni ščitnik je sproščen in prekriva iglo)



Pomembno**Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge z avtomatičnim ščitnikom igle preberite naslednje pomembne informacije:**

- Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas tega ne nauči zdravnik ali izvajalec storitev zdravstvenega varstva.
- Zdravilo Grasustek se injicira v tkivo tik pod kožo (subkutana uporaba).
- ✗ **Ne odstranite** sivega pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- ✗ **Ne uporabite** napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se obrnite na svojega zdravnika ali izvajalca storitev zdravstvenega varstva.
- ✗ **Ne poskušajte** aktivirati napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem.
- ✗ **Ne poskušajte** odstraniti prozornega varnostnega ščitnika z napolnjene injekcijske brizge.
- ✗ **Ne poskušajte** odstraniti nalepke z valja napolnjene injekcijske brizge pred dajanjem injekcije.

Če imate kakšna vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika ali izvajalca storitev zdravstvenega varstva.

1. korak: Priprava

- A. Vzemite podlogo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz pakiranja in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne robčke, kosem vate ali zloženec gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priloženo).

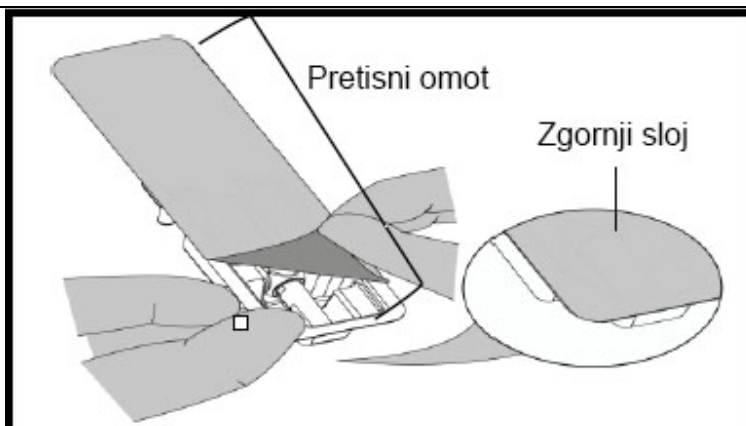
Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi. Roke si temeljito umijte z milom in vodo.

Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in druge pripomočke položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino.

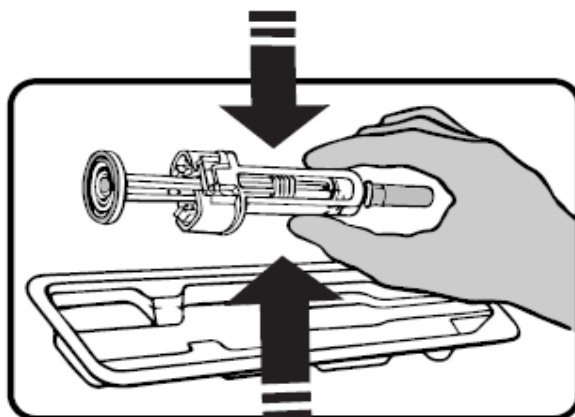
- ✗ **Ne poskušajte** ogrevati brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.
- ✗ Napolnjene injekcijske brizge **ne puščajte** izpostavljene neposredni sončni svetlobi.
- ✗ Napolnjene injekcijske brizge **ne stresajte**.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom.

- B. Opozorilo/previdnostni ukrep: Prepričajte se, da v pakiranju ni kakega koščka ali tekočine. Če ste v dvomih, pakiranja **NE ODPRITE**, pač pa vzemite drugo pakiranje. Odprite pretisni omot tako, da z njega v celoti odlepите zgornji sloj, kot kaže slika.



- C. Opozorilo/previdnostni ukrep: Izdelka **NE DRŽITE** za bat ali za pokrovček igle. **Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite z ovitka tako, kot kaže slika.**



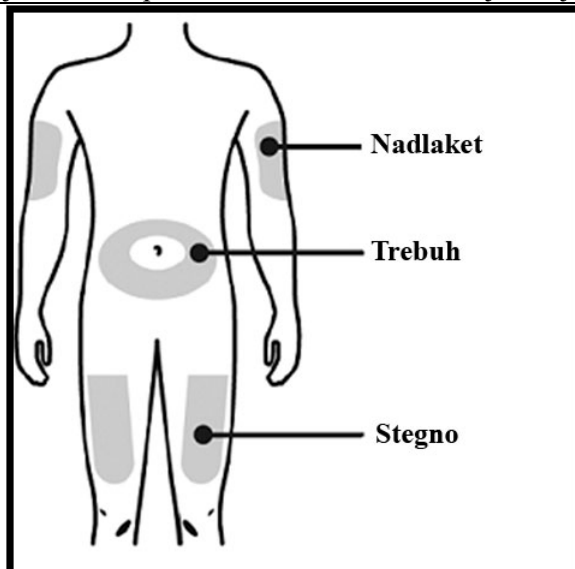
D. S pomočjo pregledovalnega okenca na napolnjeni injekcijski brizgi preglejte zdravilo.

- ✘ Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če:
- je zdravilo motno ali so v njem delci. Biti mora bistra in brezbarvna tekočina;
 - se kateri koli del zdi počen ali zlomljen;
 - sivi pokrovček igle manjka ali pa ni trdno nameščen;
 - je že pretekel zadnji dan meseca, navedenega kot datum izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki.

V vsakem od teh primerov se posvetujte s svojim zdravnikom ali izvajalcem storitev zdravstvenega varstva.

2. korak: Pripravite se

A. Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.



Uporabite lahko:

- zgornji del stegna;
- trebuh, razen v predelu 5 cm (2 palca) okrog popka;
- zunanji del nadlakti (le v primeru, da vam injekcijo da kdo drug).

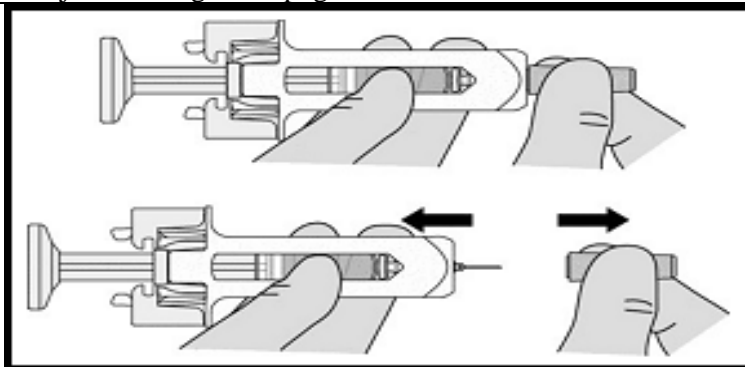
Mesto injiciranja očistite z alkoholnim robčkom. Pustite, da se koža posuši.

- ✘ Pred injiciranjem se **ne dotikajte** mesta injiciranja.

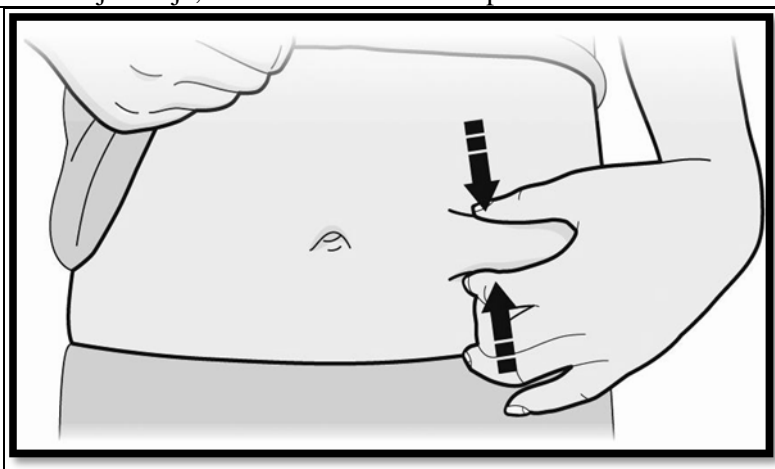


Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izognite se injiciranju v predele, kjer imate brazgotine ali strije.

- B.** Opozorilo/previdnostni ukrep: Pokrovčka igle **NE SUKAJTE** in se ne dotikajte igle ali bata. Pokrovček igle povlecite naravnost dol, kot prikazuje slika, ter s pomočjo ščitnika pazite, da se ne poškodujete ali da igle ne upognete.



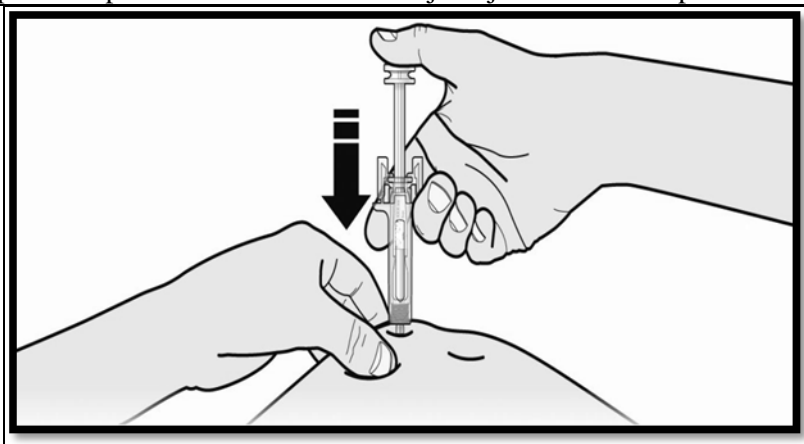
- C.** Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.



Pomembno je, da držite kožo med injiciranjem stisnjeno.

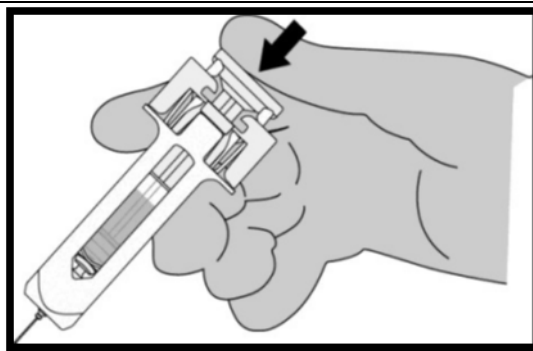
3. korak: Injiciranje

- A.** **VSTAVITE** iglo v kožo.
Potiskajte bat in obenem držite oprijemalo za prste.
Bat potisnite povsem do konca in tako injicirajte celotno raztopino.



- X** Pred injiciranjem se **ne dotikajte** mesta injiciranja.

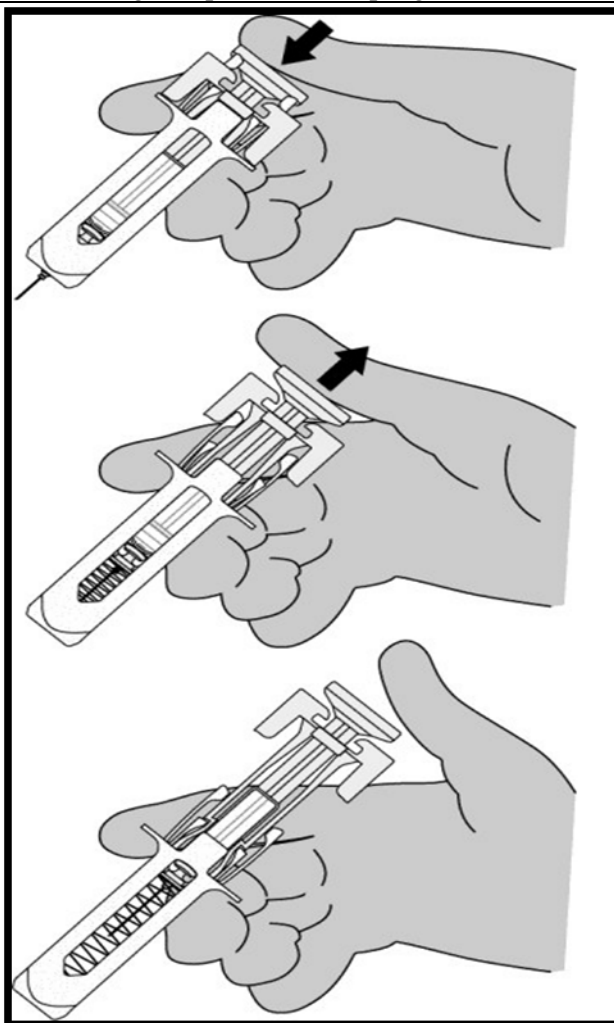
- B.** Za sprostitvev varnostnega ščitnika morate injicirati celotni odmerek.



C.

Ko boste z injiciranjem zaključili, lahko sledite enemu od spodaj navedenih postopkov:

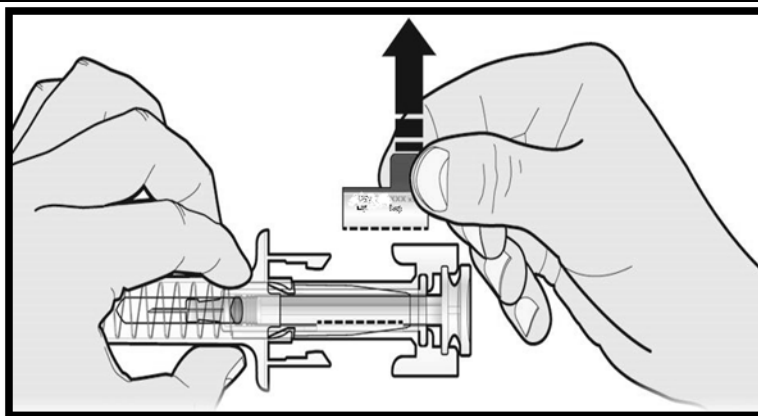
- Odstranite iglo z mesta injiciranja in sprostite bat, tako da varnostni ščitnik prekriva celotno iglo.
- Sproščajte bat, dokler igla ni prekrita, nato pa iglo odstranite z mesta injiciranja.



Opozorilo/previdnostni ukrep: Če varnostni ščitnik ni aktiviran ali pa je aktiviran le delno, brizgo zavrzite, ne da bi ponovno nameščali pokrovček igle.

Le za zdravstvene delavce

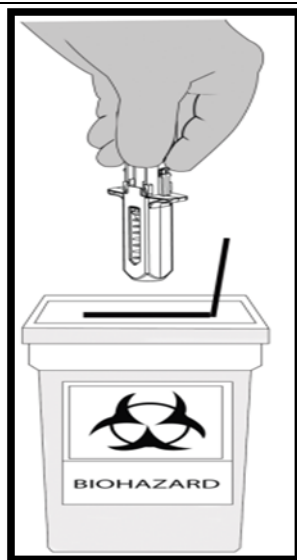
V bolnikovi dokumentaciji mora biti jasno zabeleženo zaščiteno ime zdravila.



Obrnite bat, da se nalepka igle obrne v položaj, v katerem jo lahko nato odstranite.

4. korak: Zaključek

- A.** Uporabljeno zdravilo takoj zavržite v vsebnik za ostre odpadke ali ga zavržite tako, kot vam je naročil vaš izvajalec storitev zdravstvenega varstva.



Zdravila morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom.

- ✘ Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.
- ✘ Napoljenih injekcijskih brizg **ne smete** reciklirati ali jih zavreči med gospodinjske odpadke.

- B.** Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, nanj namestite obliž.