

93

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2023 № 156
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19888/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Інформація для користувача
Грасустек, розчин для ін'єкцій, по 6 мл у попередньо наповненому шприці
пегфілграстимом

▼ Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, повідомивши про будь-які побічні реакції, які можуть виникнути. Дивіться кінець розділу 4, щоб дізнатися, як повідомити про побічні реакції.

Уважно прочитайте весь інформаційний листок, перш ніж почати застосовувати даний лікарський засіб, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Збережіть даний інформаційний листок. Можливо, Вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у Вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.
- Даний лікарський засіб призначено лише для Вас. Не передавайте його іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їхні ознаки хвороби такі ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Див. розділ 4.

Що Ви знайдете у даному інформаційному листку

1. Що таке Грасустек і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед застосуванням Грасустека
3. Як застосовувати Грасустек
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Грасустек
6. Вміст упаковки та іншу інформацію

1. Що таке Грасустек і для чого його застосовують

Грасустек призначений для лікування дорослих віком від 18 років.

Грасустек містить діючу речовину пегфілграстим. Пегфілграстим - це білок, який виробляється за допомогою біотехнології в бактеріях *E. coli*. Він належить до групи білків, які називаються цитокінами, і дуже схожий на природний білок (колоніестимулюючий фактор гранулоцитів), який виробляє власний організм.

Грасустек використовується для скорочення тривалості нейтропенії (низької кількості лейкоцитів) і появи фебрильної нейтропенії (низької кількості лейкоцитів з лихоманкою).



яка може бути спричинена застосуванням цитотоксичної хіміотерапії (лікарські засоби, що руйнують швидко зростаючі клітини). Лейкоцити важливі, оскільки вони допомагають організму боротися з інфекцією. Ці клітини дуже чутливі до впливу хіміотерапії, що може призвести до зменшення кількості цих клітин у вашому організмі. Якщо лейкоцити падають до низького рівня, в організмі їх може бути недостатньо для боротьби з бактеріями, і у вас може бути підвищений ризик інфікування.

Ваш лікар призначив Вам Грасустек, щоб стимулювати Ваш кістковий мозок (частина кістки, яка виробляє клітини крові) виробляти більше лейкоцитів, які допомагають вашому організму боротися з інфекцією.

2. Що потрібно знати перед застосуванням Грасустека

Не використовуйте Грасустек

- якщо у Вас алергія на пегфілграстим, філграстим, білки, похідні від *E. coli*, або будь-які інші складові даного лікарського засобу (перераховані в розділі 6).

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж застосовувати Грасустек:

- якщо Ви відчуваєте алергічну реакцію, включаючи слабкість, падіння артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя (анафілаксія), почервоніння та гіперемія, висипання на шкірі та ділянки шкіри, що сверблять.
- якщо Ви відчуваєте кашель, лихоманку та утруднене дихання. Це може бути ознакою гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).
- якщо у Вас є будь-які з наведених нижче побічних реакцій або комбінація наступних побічних реакцій:
 - припухлість або припухлість, яка може бути пов'язана з менш частим виділенням води, утрудненим диханням, здуттям живота та відчуттям повноти, а також загальним відчуттям втоми.

Це можуть бути симптоми стану під назвою «синдром капілярного виток», який спричиняє витік крові з малих кровоносних судин у ваше тіло (див. розділ 4).

- Якщо Ви відчуваєте біль у верхній частині живота зліва або біль у кінчику плеча. Це може свідчити про проблеми з селезінкою (спленомегалія).
- Якщо у Вас нещодавно була серйозна легенева інфекція (пневмонія), рідина в легенях (набряк легенів), запалення легенів (інтерстиціальна хвороба легенів) або ненормальний рентген грудної клітки (інфільтрація легенів).
- Якщо Ви знаєте про будь-які зміни кількості кров'яних тілець (наприклад, збільшення лейкоцитів або анемія) або зниження кількості тромбоцитів, що знижує здатність вашої крові до згортання (тромбоцитопенія). Ваш лікар може захотіти більш ретельно стежити за Вами.
- Якщо у Вас серповидно-клітинна анемія. Ваш лікар може більш уважно стежити за вашим станом.
- якщо Ви хворієте на рак молочної залози або рак легенів, Грасустек у поєднанні з хіміотерапією та/або променевою терапією може підвищити ризик розвитку передракового стану крові, що називається мієлодиспластичним синдромом (МДС), або раку крові, який називається гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ). Симптоми можуть включати втому, лихоманку та легку появу синців або кровотечі.
- якщо у Вас з'явилися раптові ознаки алергії, такі як висипання, свербіж або кропив'янка на шкірі, набряк обличчя, губ, язика або інших частин тіла, задишка, хрипи або утруднене дихання. Це можуть бути ознаки серйозної алергічної реакції.



- якщо у Вас є симптоми запалення аорти (великої кровоносної судини, яка транспортує кров від серця до тіла), про це рідко повідомлялося у пацієнтів із раком та здорових донорів. Симптоми можуть включати лихоманку, біль у животі, нездужання, біль у спині та посилення запальних маркерів. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас виникли такі симптоми.

Ваш лікар регулярно перевірятиме вашу кров і сечу, оскільки Грасустек може пошкодити крихітні фільтри всередині ваших нирок (гломерулонефрит).

Повідомлялося про тяжкі шкірні реакції (синдром Стивенса-Джонсона) при застосуванні Грасустеку. Припиніть застосування Грасустеку і негайно зверніться за медичною допомогою, якщо ви помітили будь-які симптоми, описані в розділі 4.

Ви повинні поговорити зі своїм лікарем про ризик розвитку раку крові. Якщо у Вас розвивається або існує ймовірність розвитку раку крові, Вам не слід застосовувати Грасустек, якщо це не призначено вашим лікарем.

Втрата відповіді на терапію пегфілграстимом

Якщо Ви відчуваєте втрату відповіді або нездатність підтримувати відповідь на лікування пегфілграстимом, Ваш лікар з'ясує причини, у тому числі, чи у Вас виробилися антитіла, які нейтралізують активність пегфілграстиму.

Інші лікарські засоби та Грасустек

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-які лікарські засоби. Грасустек не випробовувався на вагітних жінках. Важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви:

- вагітні або годують грудьми
- думаєте, що ви можете бути вагітною або
- плануєте народити дитину

Якщо Ви завагітніли під час лікування Грасустеком, повідомте про це свого лікаря.

Якщо Ваш лікар не вкаже інше, Ви повинні припинити грудне вигодовування, якщо застосовуєте Грасустек.

Керування транспортними засобами та механізмами

Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Грасустек містить сорбіт (E420) і натрій

Лікарський засіб містить 30 мг сорбіту в кожній дозі 6 мг, що еквівалентно 50 мг/мл.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 6 мг, тобто фактично вільний від натрію.

3. Як застосовувати Грасустек

Завжди застосовуйте Грасустек так, як сказав Вам лікар. Якщо Ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом. Звичайна доза становить одну підшкірну



ін'єкцію 6 мг (підшкірну ін'єкцію) за допомогою попередньо заповненого шприца, і її слід вводити щонайменше через 24 години після останньої дози хіміотерапії в кінці кожного циклу хіміотерапії.

Введення Грасустека самостійно

Ваш лікар може вирішити, що Вам буде зручніше робити ін'єкцію Грасустеку самостійно. Ваш лікар або медсестра покажуть Вам, як робити ін'єкцію самостійно. Не намагайтеся робити ін'єкцію самостійно, якщо Ви не пройшли навчання.

Для отримання подальших інструкцій щодо того, як робити собі ін'єкцію Грасустеку, будь ласка, прочитайте розділ у кінці даного інформаційного листка.

Не струшуйте Грасустек інтенсивно, оскільки це може вплинути на його активність.

Якщо Ви використовуєте більше Грасустека, ніж слід

Якщо Ви застосували більше Грасустека, ніж слід, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

Якщо Ви забули зробити ін'єкцію Грасустека

Якщо Ви забули ввести дозу Грасустека, зв'яжіться зі своїм лікарем, щоб обговорити, коли Вам слід ввести наступну дозу.

Якщо у Вас виникли додаткові запитання щодо застосування даного лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, даний лікарський засіб може мати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наведених нижче побічних реакцій або поєднання таких побічних реакцій:

- припухлість або припухлість, яка може бути пов'язана з рідшим виділенням води, утруднене дихання, здуття живота та відчуття повноти, а також загальне відчуття втоми. Ці симптоми зазвичай розвиваються швидко.

Це можуть бути симптоми незвичайного (може вражати до 1 із 100 осіб) стану під назвою «Синдром капілярної герметичності», який спричиняє витік крові з дрібних кровоносних судин у ваше тіло та потребує термінової медичної допомоги.

Дуже поширені побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб)

- біль у кістках. Ваш лікар скаже Вам, що Ви можете зробити, щоб полегшити біль у кістках.
- нудота і головні болі.

Поширені побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 10 осіб)

- біль у місці введення.
- загальні болі в суглобах і м'язах.
- деякі зміни можуть відбутися у вашій крові, але вони будуть виявлені під час звичайних аналізів крові. Рівень лейкоцитів може стати високим протягом короткого періоду часу. Кількість тромбоцитів може знизитися, що може призвести до появи синців.



Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 100 осіб)

- реакції алергічного типу, включаючи почервоніння та гіперемію, висип на шкірі та підняті ділянки шкіри, які сверблять.
- серйозні алергічні реакції, у тому числі анафілаксію (слабкість, зниження артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя).
- збільшений розмір селезінки.
- розрив селезінки. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. Важливо негайно звернутися до лікаря, якщо Ви відчуваєте біль у лівій верхній частині живота або біль у лівому плечі, оскільки це може бути пов'язано з проблемою вашої селезінки.
- проблеми з диханням. Якщо у Вас кашель, лихоманка та утруднене дихання, повідомте про це свого лікаря.
- Синдром Світа (сливового кольору, рельєфні, хворобливі ураження на кінцівках, а іноді на обличчі та шиї з лихоманкою) мав місце, але інші фактори можуть відігравати роль.
- шкірний васкуліт (запалення кровоносних судин шкіри).
- пошкодження дрібних фільтрів у нирках (гломерулонефрит).
- почервоніння в місці введення.
- кашель з кров'ю (кровохаркання)
- захворювання крові (мієлодиспластичний синдром [МДС] або гострий мієлоїдний лейкоз [ГМС]).

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 1 000 осіб)

- Запалення аорти (великої кровоносної судини, яка транспортує кров від серця до тіла), див. розділ 2.
- кровотеча з легенів (легенева кровотеча).
- Синдром Стівенса-Джонсона, який може проявлятися у вигляді червонуватих цільових або круглих плям, часто з центральними пухирями на тулубі, лущенням шкіри, виразками в ротовій порожнині, горлі, носі, геніталіях і очах, якому може передувати лихоманка та симптоми, схожі на грип. Припиніть використання Грасустека, якщо у Вас з'явилися ці симптоми, і негайно зверніться до лікаря або зверніться за медичною допомогою. Див. розділ 2.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через національну систему звітності, наведену в Додатку V. Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Грасустек

Зберігайте даний лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте даний лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці та на етикетці шприца після «Термін придатності». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).



Грасустек можна дістати з холодильника і зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °С) не більше 3 діб. Після того, як шприц було вийнято з холодильника та досягло кімнатної температури (не вище 30 °С), його необхідно використати протягом 3 днів або утилізувати.

Не заморожувати. Грасустек можна застосовувати, якщо його випадково заморозили на одноразовий період менше 24 годин.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Не використовуйте лікарський засіб, якщо Ви помітили, що він мутний або в ньому є частинки.

Не викидайте лікарські засоби у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які Ви більше його не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Грасустек

- Діюча речовина - пегфілграстим. Кожен попередньо наповнений шприц містить 6 мг пегфілграстиму в 0,6 мл розчину.
- Допоміжними речовинами є натрію ацетат, сорбіт (E420), полісорбат 20 та вода для ін'єкцій (див. розділ 2).

Як виглядає Грасустек і вміст упаковки

Грасустек — прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці (6 мг/0,6 мл).

Кожна упаковка містить 1 скляний попередньо наповнений шприц із прикріпленою голкою з нержавіючої сталі та ковпачком для голки. Шприци оснащені автоматичним захистом голки.

Власник реєстраційного посвідчення

Юта Фарма ГмбХ, вул. Гютенберг 13, Фленсбург, 249471, Німеччина

Виробник

Юта Фарма ГмбХ, вул. Гютенберг 13, Фленсбург, 249471, Німеччина

Даний інформаційний лист востаннє переглянуто



Інші джерела інформації

Детальна інформація про даний лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Інструкція із застосування:			
Керівництво по частинах			
Шприц перед введенням			
упор для пальців	Дозатор	Голка	Кришка для голки
Поршень	Скляний шприц	Оглядове вікно	
<i>Увага: Уникайте контакту з поршнем і голкою під час підготовки шприця. Запобіжний пристрій зазвичай активується тиском поршня на шприц.</i>			
Шприц після введення			
(Захист відпускається і закриває голку)			
упор для пальців	Голка	Дозатор	
Поршень	Скляний шприц	Оглядове вікно	

Важливо

Перш ніж застосовувати попередньо наповнений шприц Грасустек з автоматичним захистом голки, прочитайте зазначену важливу інформацію:

- Важливо, щоб Ви не намагалися зробити собі ін'єкцію, якщо Ви не пройшли навчання у свого лікаря або медичного працівника.
- Грасустек вводять у вигляді ін'єкції в тканину безпосередньо під шкірою (підшкірне застосування).

X Не знімайте сірий ковпачок голки з готового шприця, поки не будете готові до ін'єкції.

X Не використовуйте готовий шприц, якщо він упав на тверду поверхню. Використовуйте новий готовий шприц і зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику.

X Не намагайтеся активувати попередньо зібраний шприц перед ін'єкцією.

X Не намагайтеся зняти прозорий захисний шар попередньо наповненого шприця перед ін'єкцією.



X Не намагайтеся зняти відривну етикетку з попередньо наповненого шприца перед введенням ін'єкції.
Зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику, якщо у Вас виникнуть запитання.

Крок 1: Підготуйте

А. Вийміть попередньо наповнений лоток для шприца з упаковки та зберіть матеріали, необхідні для вашої ін'єкції: спиртові серветки, ватний або марлевий диск, пластир і контейнер для утилізації гострих предметів (не входить до комплекту).

Для комфортної ін'єкції залиште попередньо наповнений шприц при кімнатній температурі приблизно на 30 хвилин перед ін'єкцією. Ретельно вимийте руки з милом і водою.

На чисту добре освітлену робочу поверхню помістіть новий попередньо заповнений шприц та інші витратні матеріали.

X Не намагайтеся нагріти шприц за допомогою джерела тепла, наприклад гарячої води або мікрохвильової печі.

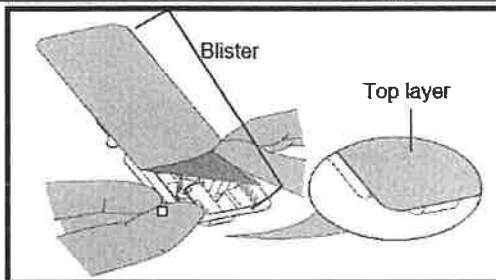
X Не залишайте попередньо наповнений шприц під прямими сонячними променями.

X Не струшуйте попередньо наповнений шприц.

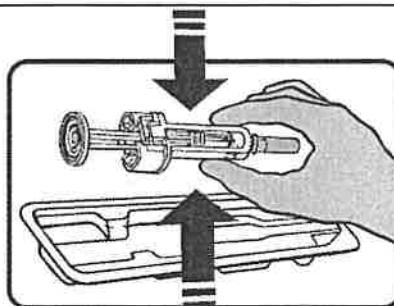
Зберігайте попередньо наповнені шприци в недоступному для дітей місці.

Б. Попередження/застереження: Переконайтеся, що всередині упаковки немає частинок або рідини. У разі сумнівів НЕ відкривайте цю упаковку, а візьміть замість неї іншу.
Відкрийте блистер, знявши верхній шар до кінця, як показано на малюнку.

Блістер Верхній шар



В. Попередження/застереження: НЕ виймайте лікарський засіб за поршень або кришку голки.
Вийміть попередньо наповнений шприц з блистера, як показано.



Г. Огляньте вміст лікарського засобу через оглядове віконце попередньо наповненого шприца.

X Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо:

- Лікарський засіб каламутний або в ньому є частки. Це має бути прозора безбарвна рідина.

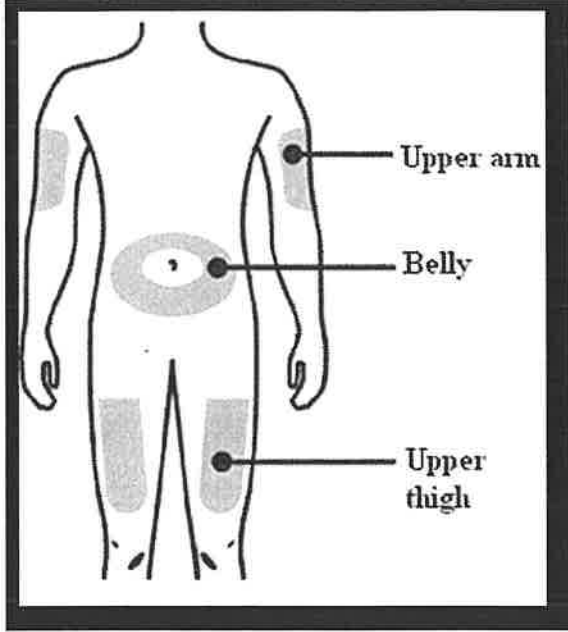


- Будь-яка частина виглядає тріснутою або зламанною.
- Сірий ковпачок голки відсутній або ненадійно прикріплений.
- Термін придатності, надрукований на етикетці, минув останній день зазначеного місяця.

У будь-якому випадку зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику.

Крок 2: Приготуйтеся

А. Ретельно вимийте руки. Підготуйте та очистіть місце ін'єкції.



Надпліччя

Живіт

Верхня частина стегна

Ви можете застосовувати:

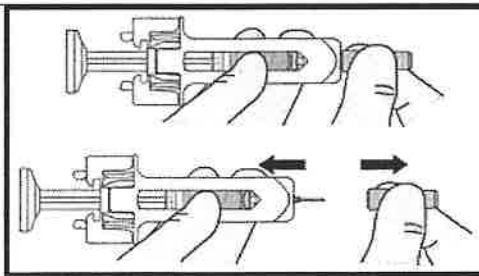
- Верхню частину стегна
- Живіт, за винятком 5 см (2 дюймів) області навколо пупка.
- Зовнішня частина плеча (тільки якщо ін'єкцію робить хтось інший).

Очистіть місце ін'єкції серветкою, змоченою спиртом. Дайте шкірі висохнути.

X Не торкайтеся місця ін'єкції перед ін'єкцією.

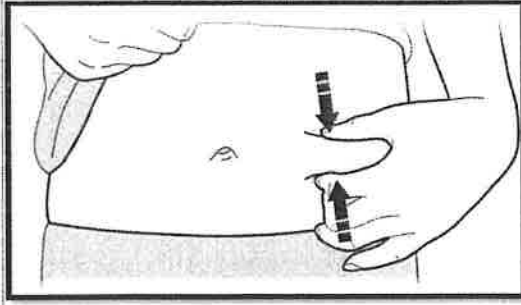
Не вводьте в місця, де шкіра ніжна, з синцями, червона або тверда. Уникайте ін'єкцій у місця з рубцями або розтяжками

Б. Попередження/застереження: **НЕ** крутіть кришку голки і не торкайтеся голки чи поршня.
Зніміть кришку голки, як показано на малюнку, щоб уникнути травм або згинання голки.



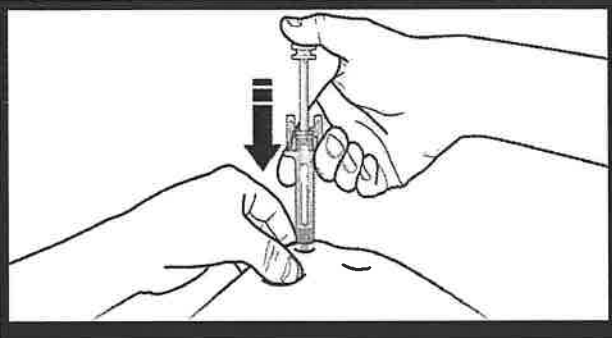
В. Стисніть місце ін'єкції, щоб створити тверду поверхню.





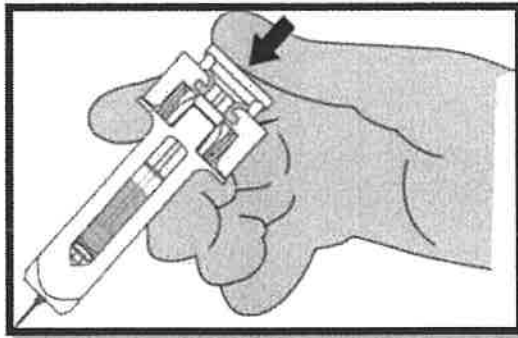
Під час ін'єкції важливо тримати шкіру натиснутою.

- А.** ВВЕДІТЬ голку в шкіру.
Натисніть на поршень, утримуючи упор для пальців.
Натисніть на поршень до упору, щоб ввести весь розчин.



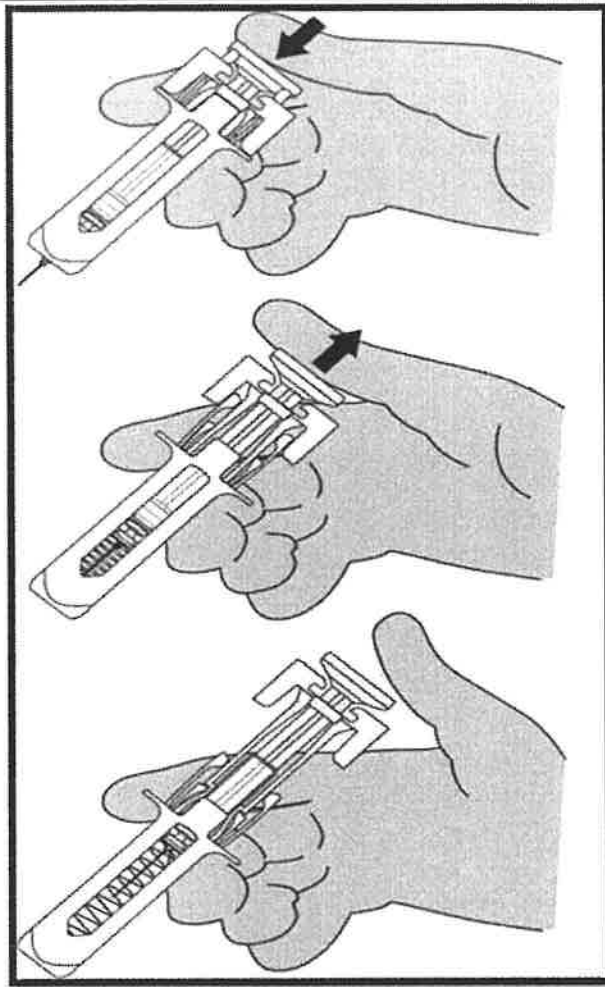
Х Не торкайтеся місця ін'єкції перед ін'єкцією.

- Б.** Для спрацювання захисного механізму необхідно ввести всю дозу.



- В.** Після завершення ін'єкції можна застосувати одну з наведених нижче альтернатив:
- Зніміть голку з місця ін'єкції та відпустіть поршень, доки вся голка не буде закрита захисним ковпачком.
 - Відпустіть поршень, доки голка не покриється, а потім вийміть шприц із місця ін'єкції

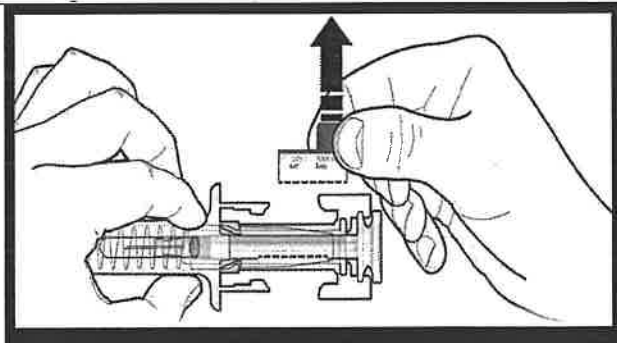




Попередження/застереження: Якщо захист не активований або активований лише частково, викиньте шприц, не замінюючи кришку голки.

Тільки медичні працівники

Торгову назву лікарського засобу слід чітко записати в картотеці пацієнта.

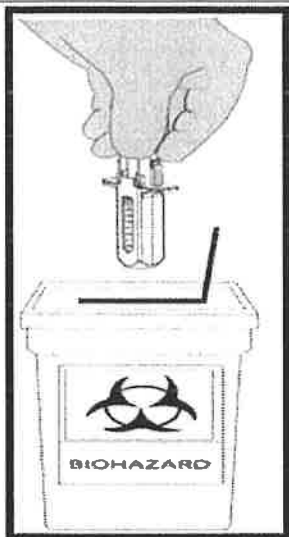


Поверніть поршень, щоб перемістити етикетку в положення, у якому можна видалити етикетку зі шприца.

Крок 4: Завершення

А. Використаний лікарський засіб негайно утилізуйте в контейнер для гострих предметів або відповідно до вказівок лікаря.





Лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля. Тримайте шприц і контейнер для утилізації гострих предметів у недоступному для дітей місці. **Х Не** використовуйте попередньо наповнений шприц повторно.

Х Не переробляйте попередньо наповнені шприци та не викидайте їх разом із побутовим сміттям.

Б. Огляньте місце ін'єкції.

Якщо є кров, натисніть на місце ін'єкції ватним або марлевим диском. **Не** тріть місце ін'єкції. При необхідності нанесіть пластир.



СІА/19888/01/01
big 26.01.2023

51
44

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Інформація для користувача
Грасустек, розчин для ін'єкцій, по 6 мл у попередньо наповненому шприці
пегфілграстимом

▼ Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, повідомивши про будь-які побічні реакції, які можуть виникнути. Дивіться кінець розділу 4, щоб дізнатися, як повідомити про побічні реакції.

Уважно прочитайте весь інформаційний листок, перш ніж почати застосовувати даний лікарський засіб, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Збережіть даний інформаційний листок. Можливо, Вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у Вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.
- Даний лікарський засіб призначено лише для Вас. Не передавайте його іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їхні ознаки хвороби такі ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Див. розділ 4.

Що Ви знайдете у даному інформаційному листку

1. Що таке Грасустек і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед застосуванням Грасустека
3. Як застосовувати Грасустек
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Грасустек
6. Вміст упаковки та іншу інформацію

1. Що таке Грасустек і для чого його застосовують

Грасустек призначений для лікування дорослих віком від 18 років.

Грасустек містить діючу речовину пегфілграстим. Пегфілграстим - це білок, який виробляється за допомогою біотехнології в бактеріях *E. coli*. Він належить до групи білків, які називаються цитокінами, і дуже схожий на природний білок (колоніестимулюючий фактор гранулоцитів), який виробляє власний організм.

Грасустек використовується для скорочення тривалості нейтропенії (низької кількості лейкоцитів) і появи фебрильної нейтропенії (низької кількості лейкоцитів з лихоманкою), яка може бути спричинена застосуванням цитотоксичної хіміотерапії (лікарські засоби, що руйнують швидко зростаючі клітини). Лейкоцити важливі, оскільки вони допомагають організму боротися з інфекцією. Ці клітини дуже чутливі до впливу хіміотерапії, що може призвести до зменшення кількості цих клітин у вашому організмі. Якщо лейкоцити падають до низького рівня, в організмі їх може бути недостатньо для боротьби з бактеріями, і у вас може бути підвищений ризик інфікування.



Ваш лікар призначив Вам Грасустек, щоб стимулювати Ваш кістковий мозок (частина кістки, яка виробляє клітини крові) виробляти більше лейкоцитів, які допомагають вашому організму боротися з інфекцією.

2. Що потрібно знати перед застосуванням Грасустека

Не використовуйте Грасустек

- якщо у Вас алергія на пегфілграстим, філграстим, білки, похідні від *E. coli*, або будь-які інші складові даного лікарського засобу (перераховані в розділі б).

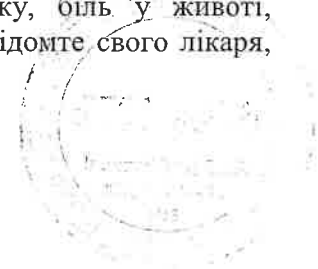
Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж застосовувати Грасустек:

- якщо Ви відчуваєте алергічну реакцію, включаючи слабкість, падіння артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя (анафілаксія), почервоніння та гіперемія, висипання на шкірі та ділянки шкіри, що сверблять.
- якщо Ви відчуваєте кашель, лихоманку та утруднене дихання. Це може бути ознакою гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).
- якщо у Вас є будь-які з наведених нижче побічних реакцій або комбінація наступних побічних реакцій:
 - припухлість або припухлість, яка може бути пов'язана з менш частим виділенням води, утрудненим диханням, здуттям живота та відчуттям повноти, а також загальним відчуттям втоми.

Це можуть бути симптоми стану під назвою «синдром капілярного витоку», який спричиняє витік крові з малих кровоносних судин у ваше тіло (див. розділ 4).

- Якщо Ви відчуваєте біль у верхній частині живота зліва або біль у кінчику плеча. Це може свідчити про проблеми з селезінкою (спленоменгальія).
- Якщо у Вас нещодавно була серйозна легенева інфекція (пневмонія), рідина в легенях (набряк легенів), запалення легенів (інтерстиціальна хвороба легенів) або ненормальний рентген грудної клітки (інфільтрація легенів).
- Якщо Ви знаєте про будь-які зміни кількості кров'яних тілець (наприклад, збільшення лейкоцитів або анемія) або зниження кількості тромбоцитів, що знижує здатність вашої крові до згортання (тромбоцитопенія). Ваш лікар може захотіти більш ретельно стежити за Вами.
- Якщо у Вас серповидно-клітинна анемія. Ваш лікар може більш уважно стежити за вашим станом.
- якщо Ви хворієте на рак молочної залози або рак легенів, Грасустек у поєднанні з хіміотерапією та/або променевою терапією може підвищити ризик розвитку передракового стану крові, що називається мієлодиспластичним синдромом (МДС), або раку крові, який називається гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ). Симптоми можуть включати втому, лихоманку та легку появу синців або кровотечі.
- якщо у Вас з'явилися раптові ознаки алергії, такі як висипання, свербіж або кропив'янка на шкірі, набряк обличчя, губ, язика або інших частин тіла, задишка, хрипи або утруднене дихання. Це можуть бути ознаки серйозної алергічної реакції.
- якщо у Вас є симптоми запалення аорти (великої кровоносної судини, яка транспортує кров від серця до тіла), про це рідко повідомлялося у пацієнтів із раком та здорових донорів. Симптоми можуть включати лихоманку, біль у животі, нездужання, біль у спині та посилення запальних маркерів. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас виникли такі симптоми.



Ваш лікар регулярно перевірятиме вашу кров і сечу, оскільки Грасустек може пошкодити крихітні фільтри всередині ваших нирок (гломерулонефрит).

Повідомлялося про тяжкі шкірні реакції (синдром Стівенса-Джонсона) при застосуванні Грасустеку. Припиніть застосування Грасустеку і негайно зверніться за медичною допомогою, якщо ви помітили будь-які симптоми, описані в розділі 4.

Ви повинні поговорити зі своїм лікарем про ризик розвитку раку крові. Якщо у Вас розвивається або існує ймовірність розвитку раку крові, Вам не слід застосовувати Грасустек, якщо це не призначено вашим лікарем.

Втрата відповіді на терапію пегфілграстимом

Якщо Ви відчуваєте втрату відповіді або нездатність підтримувати відповідь на лікування пегфілграстимом, Ваш лікар з'ясує причини, у тому числі, чи у Вас виробилися антитіла, які нейтралізують активність пегфілграстиму.

Інші лікарські засоби та Грасустек

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-які лікарські засоби. Грасустек не випробовувався на вагітних жінках. Важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви:

- вагітні або годують грудьми
- думаєте, що ви можете бути вагітною або
- плануєте народити дитину

Якщо Ви завагітніли під час лікування Грасустеком, повідомте про це свого лікаря.

Якщо Ваш лікар не вкаже інше, Ви повинні припинити грудне вигодовування, якщо застосовуєте Грасустек.

Керування транспортними засобами та механізмами

Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Грасустек містить сорбіт (Е420) і натрій

Лікарський засіб містить 30 мг сорбіту в кожній дозі 6 мг, що еквівалентно 50 мг/мл.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 6 мг, тобто фактично вільний від натрію.

3. Як застосовувати Грасустек

Завжди застосовуйте Грасустек так, як сказав Вам лікар. Якщо Ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом. Звичайна доза становить одну підшкірну ін'єкцію 6 мг (підшкірну ін'єкцію) за допомогою попередньо заповненого шприца, і її слід вводити щонайменше через 24 години після останньої дози хіміотерапії в кінці кожного циклу хіміотерапії.

Введення Грасустека самостійно



Ваш лікар може вирішити, що Вам буде зручніше робити ін'єкцію Грасустеку самостійно. Ваш лікар або медсестра покажуть Вам, як робити ін'єкцію самостійно. Не намагайтеся робити ін'єкцію самостійно, якщо Ви не пройшли навчання.

Для отримання подальших інструкцій щодо того, як робити собі ін'єкцію Грасустеку, будь ласка, прочитайте розділ у кінці даного інформаційного листка.

Не струшуйте Грасустек інтенсивно, оскільки це може вплинути на його активність.

Якщо Ви використовуєте більше Грасустека, ніж слід

Якщо Ви застосували більше Грасустека, ніж слід, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

Якщо Ви забули зробити ін'єкцію Грасустека

Якщо Ви забули ввести дозу Грасустека, зв'яжіться зі своїм лікарем, щоб обговорити, коли Вам слід ввести наступну дозу.

Якщо у Вас виникли додаткові запитання щодо застосування даного лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, даний лікарський засіб може мати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наведених нижче побічних реакцій або поєднання таких побічних реакцій:

- припухлість або припухлість, яка може бути пов'язана з рідшим виділенням води, утруднене дихання, здуття живота та відчуття повноти, а також загальне відчуття втоми. Ці симптоми зазвичай розвиваються швидко.

Це можуть бути симптоми незвичайного (може вражати до 1 із 100 осіб) стану під назвою «Синдром капілярної герметичності», який спричиняє витік крові з дрібних кровоносних судин у ваше тіло та потребує термінової медичної допомоги.

Дуже поширені побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб)

- біль у кістках. Ваш лікар скаже Вам, що Ви можете зробити, щоб полегшити біль у кістках.
- нудота і головні болі.

Поширені побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 10 осіб)

- біль у місці введення.
- загальні болі в суглобах і м'язах.
- деякі зміни можуть відбутися у вашій крові, але вони будуть виявлені під час звичайних аналізів крові. Рівень лейкоцитів може стати високим протягом короткого періоду часу. Кількість тромбоцитів може знизитися, що може призвести до появи синців.

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 100 осіб)

- реакції алергічного типу, включаючи почервоніння та гіперемію, висип на шкірі та підняті ділянки шкіри, які сверблять.



- серйозні алергічні реакції, у тому числі анафілаксію (слабкість, зниження артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя).
- збільшений розмір селезінки.
- розрив селезінки. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. Важливо негайно звернутися до лікаря, якщо Ви відчуваєте біль у лівій верхній частині живота або біль у лівому плечі, оскільки це може бути пов'язано з проблемою вашої селезінки.
- проблеми з диханням. Якщо у Вас кашель, лихоманка та утруднене дихання, повідомте про це свого лікаря.
- Синдром Світа (сливового кольору, рельєфні, хворобливі ураження на кінцівках, а іноді на обличчі та шиї з лихоманкою) мав місце, але інші фактори можуть відігравати роль.
- шкірний васкуліт (запалення кровоносних судин шкіри).
- пошкодження дрібних фільтрів у нирках (гломерулонефрит).
- почервоніння в місці введення.
- кашель з кров'ю (кровохаркання)
- захворювання крові (мієлодиспластичний синдром [МДС] або гострий мієлоїдний лейкоз [ГМС]).

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися більше ніж 1 з 1 000 осіб)

- Запалення аорти (великої кровоносної судини, яка транспортує кров від серця до тіла), див. розділ 2.
- кровотеча з легенів (легенева кровотеча).
- Синдром Стівенса-Джонсона, який може проявлятися у вигляді червонуватих цільових або круглих плям, часто з центральними пухирями на тулубі, лущенням шкіри, виразками в ротовій порожнині, горлі, носі, геніталіях і очах, якому може передувати лихоманка та симптоми, схожі на грип. Припиніть використання Грасустека, якщо у Вас з'явилися ці симптоми, і негайно зверніться до лікаря або зверніться за медичною допомогою. Див. розділ 2.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через національну систему звітності, наведену в Додатку V. Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Грасустек

Зберігайте даний лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте даний лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці та на етикетці шприца після «Термін придатності». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).

Грасустек можна дістати з холодильника і зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °C) не більше 3 діб. Після того, як шприц було вийнято з холодильника та досягло кімнатної температури (не вище 30 °C), його необхідно використати протягом 3 днів або утилізувати.

Не заморожувати. Грасустек можна застосовувати, якщо його випадково заморозили на одноразовий період менше 24 годин.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Не використовуйте лікарський засіб, якщо Ви помітили, що він мутний або в ньому є частинки.

Не викидайте лікарські засоби у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які Ви більше його не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Грасустек

- Діюча речовина - пегфілгратим. Кожен попередньо наповнений шприц містить 6 мг пегфілгратиму в 0,6 мл розчину.
- Допоміжними речовинами є натрію ацетат, сорбіт (E420), полісорбат 20 та вода для ін'єкцій (див. розділ 2).

Як виглядає Грасустек і вміст упаковки

Грасустек — прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці (6 мг/0,6 мл).

Кожна упаковка містить 1 скляний попередньо наповнений шприц із прикріпленою голкою з нержавіючої сталі та ковпачком для голки. Шприци оснащені автоматичним захистом голки.

Власник реєстраційного посвідчення

Юта Фарма ГмбХ, вул. Гютенберг 13, Фленсбург, 249471, Німеччина

Виробник

Юта Фарма ГмбХ, вул. Гютенберг 13, Фленсбург, 249471, Німеччина

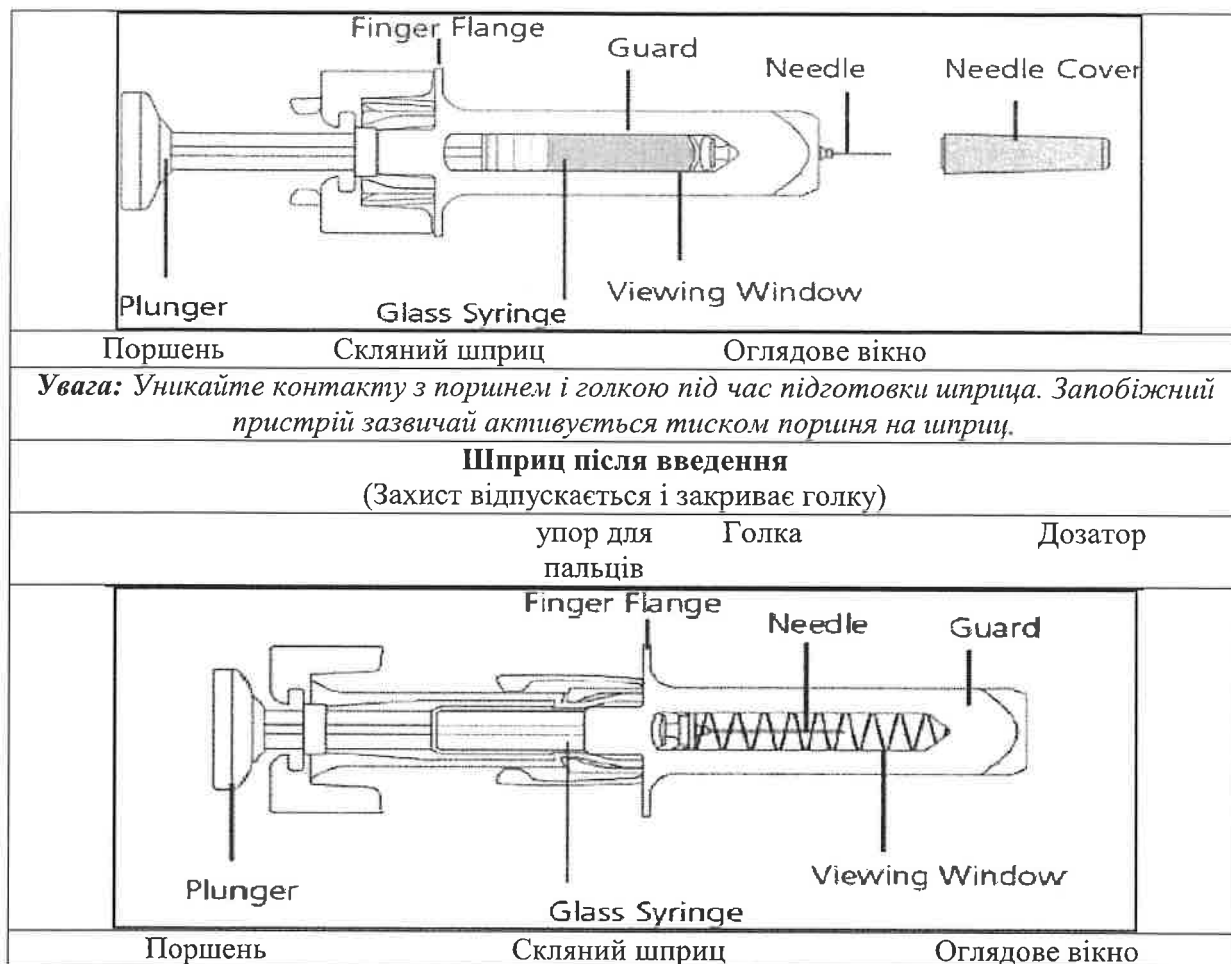
Даний інформаційний лист востаннє переглянуто {ММ/РРРР}

Інші джерела інформації

Детальна інформація про даний лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Інструкція із застосування:			
Керівництво по частинах			
Шприц перед введенням			
упор для пальців	Дозатор	Голка	Кришка для голки





Важливо	
Перш ніж застосовувати попередньо наповнений шприц Грасустек з автоматичним захистом голки, прочитайте зазначену важливу інформацію:	
<ul style="list-style-type: none"> • Важливо, щоб Ви не намагалися зробити собі ін'єкцію, якщо Ви не пройшли навчання у свого лікаря або медичного працівника. • Грасустек вводять у вигляді ін'єкції в тканину безпосередньо під шкірою (підшкірне застосування). 	
X Не знімайте сірий ковпачок голки з готового шприца, поки не будете готові до ін'єкції.	
X Не використовуйте готовий шприц, якщо він упав на тверду поверхню. Використовуйте новий готовий шприц і зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику.	
X Не намагайтеся активувати попередньо зібраний шприц перед ін'єкцією.	
X Не намагайтеся зняти прозорий захисний шар попередньо наповненого шприца з попередньо наповненого шприца.	
X Не намагайтеся зняти відривну етикетку з попередньо наповненого шприца перед введенням ін'єкції.	
Зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику, якщо у Вас виникнуть запитання.	
Крок 1: Підготуйте	
A.	Вийміть попередньо наповнений лоток для шприца з упаковки та зберіть матеріали, необхідні для вашої ін'єкції: спиртові серветки, ватний або марлевий диск, пластир і контейнер для утилізації гострих предметів (не входить до комплекту).
Для комфортної ін'єкції залиште попередньо наповнений шприц при кімнатній температурі приблизно на 30 хвилин перед ін'єкцією. Ретельно вимийте руки з милом і водою.	

На чисту добре освітлену робочу поверхню помістіть новий попередньо заповнений шприц та інші витратні матеріали.

X Не намагайтеся нагріти шприц за допомогою джерела тепла, наприклад гарячої води або мікрохвильової печі.

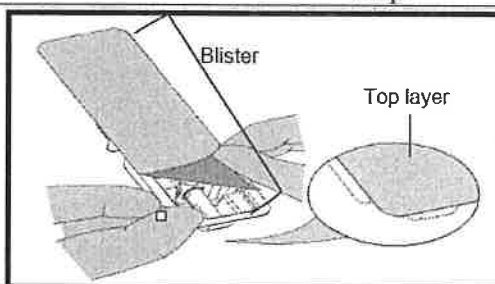
X Не залишайте попередньо наповнений шприц під прямими сонячними променями.

X Не струшуйте попередньо наповнений шприц.

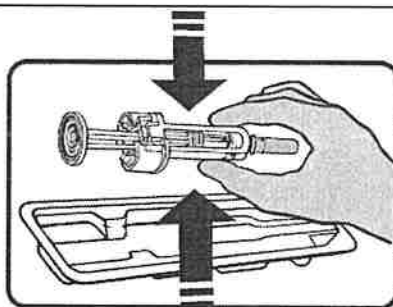
Зберігайте попередньо наповнені шприци в недоступному для дітей місці.

Б. Попередження/застереження: Переконайтеся, що всередині упаковки немає частинок або рідини. У разі сумнівів НЕ відкривайте цю упаковку, а візьміть замість неї іншу.
Відкрийте блистер, знявши верхній шар до кінця, як показано на малюнку.

Блістер Верхній шар



В. Попередження/застереження: НЕ виймайте лікарський засіб за поршень або кришку голки.
Вийміть попередньо наповнений шприц з блистера, як показано.



Г. Огляньте вміст лікарського засобу через оглядове віконце попередньо наповненого шприца.

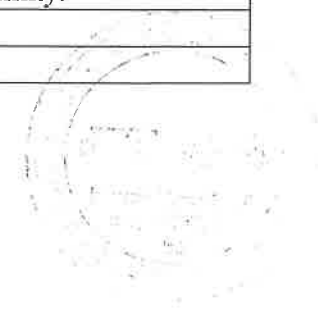
X Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо:

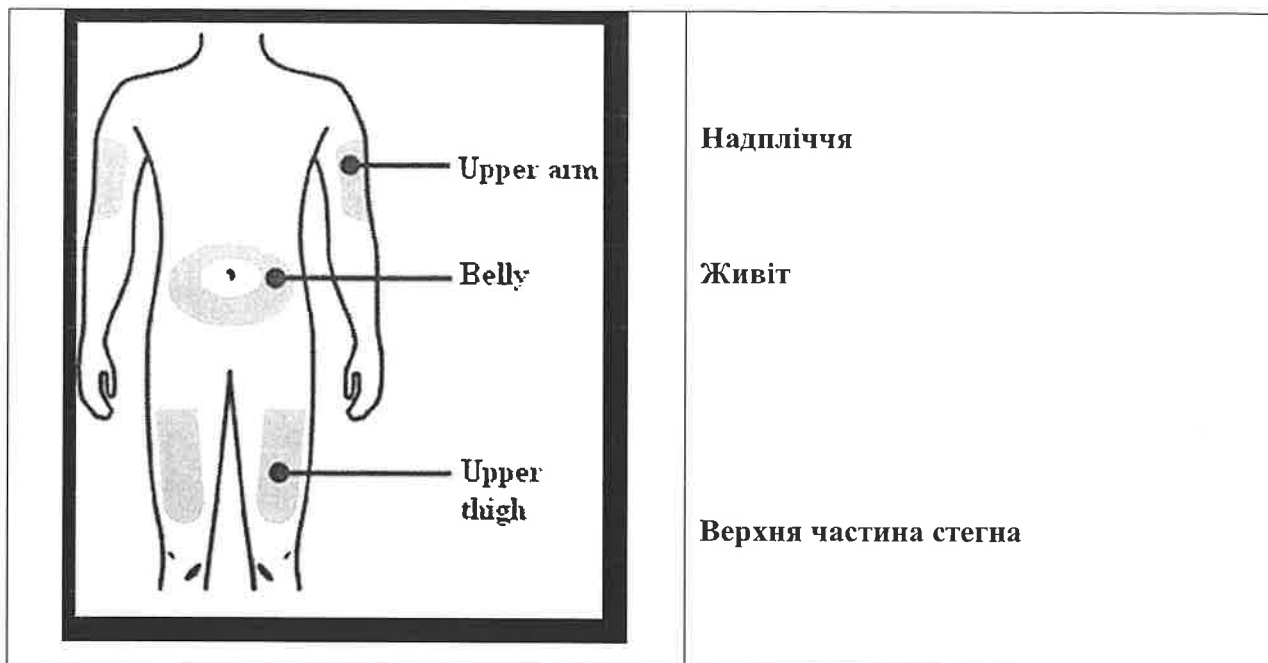
- Лікарський засіб каламутний або в ньому є частки. Це має бути прозора безбарвна рідина.
- Будь-яка частина виглядає тріснутою або зламанною.
- Сірий ковпачок голки відсутній або ненадійно прикріплений.
- Термін придатності, надрукований на етикетці, минув останній день зазначеного місяця.

У будь-якому випадку зателефонуйте своєму лікарю або медичному працівнику.

Крок 2: Приготуйтеся

А. Ретельно вимийте руки. Підготуйте та очистіть місце ін'єкції.





Ви можете застосовувати:

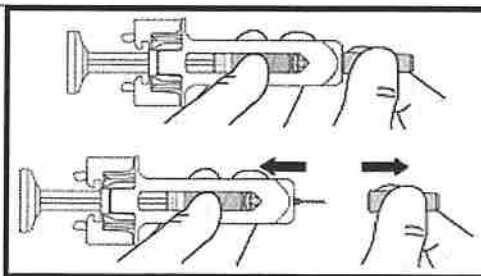
- Верхню частину стегна
- Живіт, за винятком 5 см (2 дюймів) області навколо пупка.
- Зовнішня частина плеча (тільки якщо ін'єкцію робить хтось інший).

Очистіть місце ін'єкції серветкою, змоченою спиртом. Дайте шкірі висохнути.

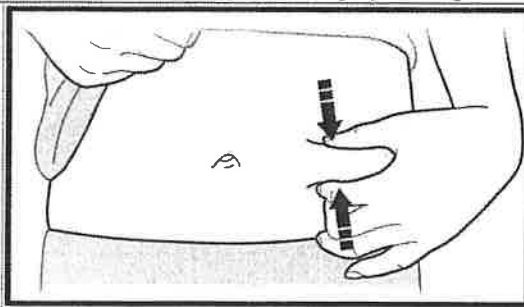
Х Не торкайтеся місця ін'єкції перед ін'єкцією.

Не вводьте в місця, де шкіра ніжна, з синцями, червона або тверда. Уникайте ін'єкцій у місця з рубцями або розтяжками

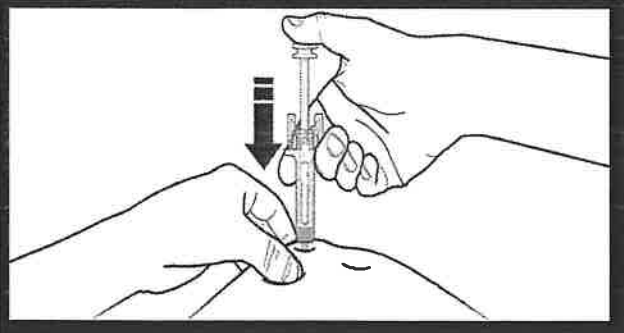
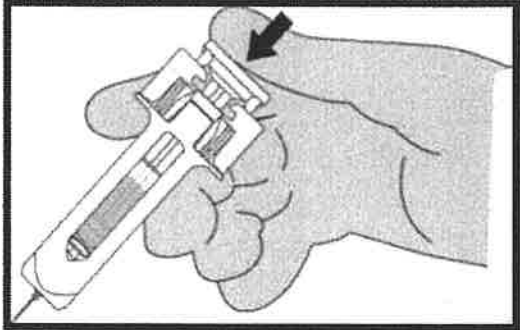
Б. Попередження/застереження: НЕ крутіть кришку голки і не торкайтеся голки чи поршня.
Зніміть кришку голки, як показано на малюнку, щоб уникнути травм або згинання голки.



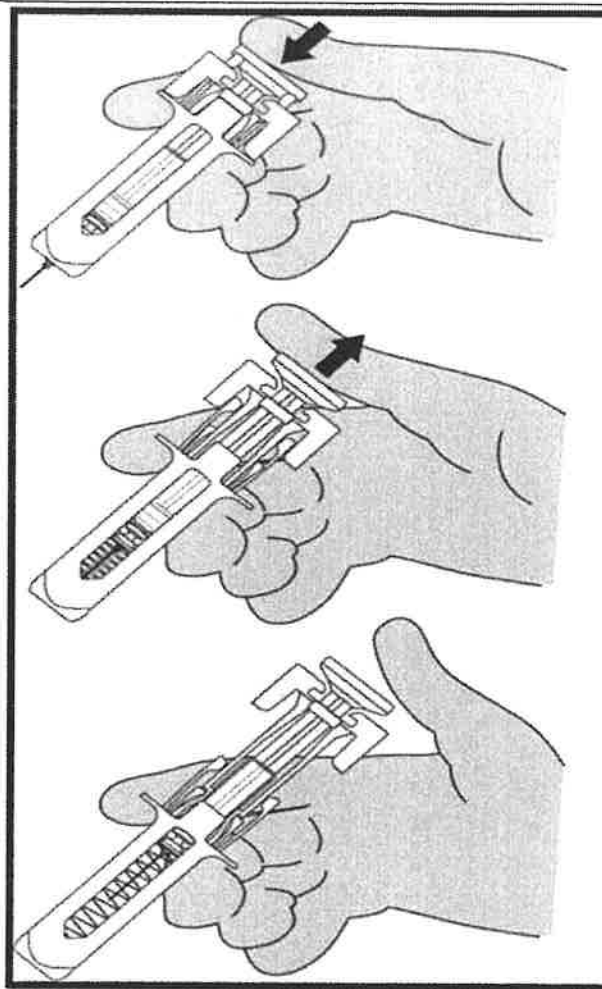
В. Стисніть місце ін'єкції, щоб створити тверду поверхню.



Під час ін'єкції важливо тримати шкіру натиснутою.

А.	ВВЕДІТЬ голку в шкіру. Натисніть на поршень, утримуючи упор для пальців. Натисніть на поршень до упору, щоб ввести весь розчин.
	
X Не торкайтеся місця ін'єкції перед ін'єкцією.	
Б.	Для спрацювання захисного механізму необхідно ввести всю дозу.
	
В.	Після завершення ін'єкції можна застосувати одну з наведених нижче альтернатив: - Зніміть голку з місця ін'єкції та відпустіть поршень, доки вся голка не буде закрита захисним ковпачком. - Відпустіть поршень, доки голка не покриється, а потім вийміть шприц із місця ін'єкції

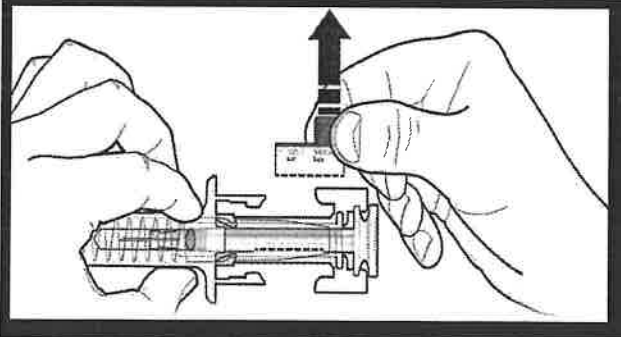




! Попередження/застереження: Якщо захист не активований або активований лише частково, викиньте шприц, не замінюючи кришку голки.

Тільки медичні працівники

Торгову назву лікарського засобу слід чітко записати в картотеці пацієнта.

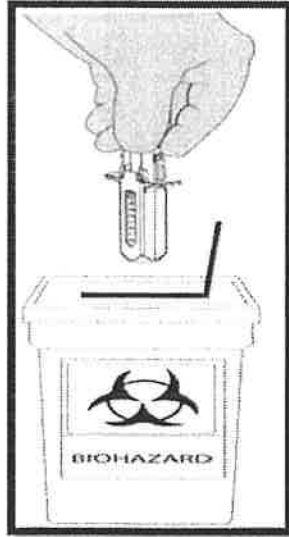


Поверніть поршень, щоб перемістити етикетку в положення, у якому можна видалити етикетку зі шприца.

Крок 4: Завершення

A. Використаний лікарський засіб негайно утилізуйте в контейнер для гострих предметів або відповідно до вказівок лікаря.





Лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля. Тримайте шприц і контейнер для утилізації гострих предметів у недоступному для дітей місці. **Х Не** використовуйте попередньо наповнений шприц повторно.

Х Не переробляйте попередньо наповнені шприци та не викидайте їх разом із побутовим сміттям.

Б. Огляньте місце ін'єкції.

Якщо є кров, натисніть на місце ін'єкції ватним або марлевим диском. **Не** тріть місце ін'єкції. При необхідності нанесіть пластир.



ДОДАТОК 1

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Просимо повідомляти спеціалістів охорони здоров'я про будь-які небажані побічні реакції. Дивіться розділ 4.8 щодо того, як повідомляти про побічні реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Грасустек, розчин для ін'єкцій, по 6 мл у попередньо наповненому шприці

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен попередньо наповнений шприц містить 6 мг пегфілгратиму* в 0,6 мл розчину для ін'єкцій. Концентрація становить 10 мг/мл на основі лише білка**.

*Виробляється в клітинах *Escherichia coli* за технологією рекомбінантної ДНК з подальшою кон'югацією з поліетиленгліколем (ПЕГ).

** Концентрація становить 20 мг/мл, якщо включено фрагмент ПЕГ.

Ефективність даного лікарського засобу не слід порівнювати з дієвістю іншого пегільованого або неpegільованого протеїну того самого терапевтичного класу. Для отримання додаткової інформації див. розділ 5.1.

Допоміжні речовини з відомою дією

Кожен попередньо наповнений шприц містить 30 мг сорбітолу (Е 420) (див. розділ 4.4). Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

Прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Зменшення тривалості нейтропенії та частоти виникнення фебрильної нейтропенії у дорослих пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних новоутворень (за винятком хронічного мієлоїдного лейкозу та мієлодиспластичних синдромів).

4.2 Дози та спосіб застосування

Терапію пегфілгратимом повинні розпочинати та контролювати лікарі, які мають досвід у галузі онкології та/або гематології..

Дозування

Рекомендується застосування однієї дози 6 мг (один попередньо заповнений шприц) пегфілгратиму для кожного циклу хіміотерапії, яка вводиться щонайменше через 24 години після цитотоксичної хіміотерапії.

Спеціальні популяції.

Діти

Безпека та ефективність застосування пегфілгратиму у дітей ще не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділах 4.8, 5.1 і 5.2, але рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Пацієнтам із порушенням функції нирок, у тому числі з термінальною стадією ниркової недостатності, зміна дози не рекомендується.



Шлях введення

Грасустек вводять підшкірно. Ін'єкції слід робити в стегно, живіт або надпліччя.

Інструкції щодо поводження з лікарським засобом перед застосуванням див. у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Відстежуваність

Для поліпшення відстежуваності біологічних лікарських препаратів необхідно чітко записувати назву та номер партії препарату, що вводиться.

Обмежені клінічні дані передбачають порівняльний вплив пегфілграстиму на час одужання від тяжкої нейтропенії порівняно з філграстимом у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) *de novo* (див. розділ 5.1). Однак довгострокові ефекти пегфілграстиму не були встановлені при ГМЛ; тому його слід застосовувати з обережністю у цієї групи пацієнтів.

Гранулоцит-колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) може сприяти росту мієлоїдних клітин *in vitro*, і подібні ефекти можуть спостерігатися на деяких немієлоїдних клітинах *in vitro*.

Безпека та ефективність застосування пегфілграстиму не досліджувалися у пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом, хронічною мієлолейкемією та у пацієнтів із вторинним ГМЛ; тому його не слід застосовувати таким пацієнтам. Слід виявляти особливу обережність, щоб відрізнити діагноз бластної трансформації хронічного мієлоїдного лейкозу від ГМЛ.

Безпека та ефективність застосування пегфілграстиму у пацієнтів із новоутвореною ГМЛ віком < 55 років із цитогенетикою t(15;17) не встановлені.

Безпека та ефективність застосування пегфілграстиму не досліджувалися у пацієнтів, які отримують високодозну хіміотерапію. Лікарський засіб не слід застосовувати для збільшення дози цитотоксичної хіміотерапії понад встановлені режими дозування.

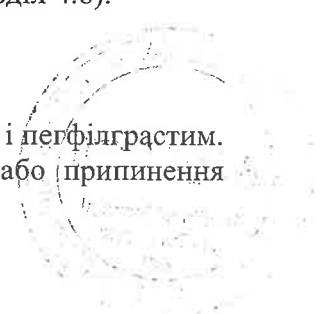
Побічні явища з боку легень

Повідомлялося про побічні реакції з боку легень, зокрема інтерстиціальну пневмонію, після введення Г-КСФ. Пацієнти з легeneвими інфільтратами або пневмонією в недавньому анамнезі можуть наражатися на більш високий ризик (див. розділ 4.8).

Поява легeneвих ознак, таких як кашель, лихоманка та задишка, у поєднанні з рентгенологічними ознаками легeneвих інфільтратів, а також погіршення легеневої функції разом із збільшенням кількості нейтрофілів можуть бути попередніми ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). За таких обставин застосування пегфілграстиму слід припинити на розсуд лікаря та призначити відповідне лікування (див. розділ 4.8).

Гломерулонефрит

Повідомлялося про гломерулонефрит у пацієнтів, які отримували філграстим і пегфілграстим. Як правило, випадки гломерулонефриту зникали після зменшення дози або припинення



застосування філграстиму та пегфілграстиму. Рекомендується контроль загального аналізу сечі.

Синдром капілярного витоку

Повідомлялося про синдром капілярного витоку після введення Г-КСФФ, який характеризувався гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряком і гемоконцентрацією. Пацієнти, у яких виникають симптоми синдрому капілярного витоку, повинні перебувати під ретельним наглядом і отримувати стандартне симптоматичне лікування, яке може включати потребу в інтенсивній терапії (див. розділ 4.8).

Спленомегалія і розрив селезінки

Після введення пегфілграстиму повідомлялося про зазвичай безсимптомні випадки спленомегалії та випадки розриву селезінки, включаючи деякі випадки з летальним наслідком (див. розділ 4.8). Тому слід ретельно контролювати розмір селезінки (наприклад, клінічне обстеження, ультразвукове дослідження). Діагноз розриву селезінки слід розглядати у пацієнтів, які скаржаться на біль у верхній частині живота зліва або на кінчику плеча.

Тромбоцитопенія і анемія

Лікування лише пегфілграстимом не запобігає тромбоцитопенії та анемії, оскільки міелосупресивна хіміотерапія в повній дозі проводиться за встановленою схемою. Рекомендується регулярний моніторинг кількості тромбоцитів і гематокриту. Необхідно дотримуватися особливої обережності при призначенні окремих або комбінованих хіміотерапевтичних лікарських засобів, які, як відомо, спричиняють важку тромбоцитопенію.

Мієлодиспластичний синдром і гострий мієлоїдний лейкоз у хворих на рак молочної залози та легенів

У постмаркетингових обсерваційних дослідженнях застосування пегфілграстиму у поєднанні з хіміотерапією та/або променевою терапією було пов'язане з розвитком мієлодиспластичного синдрому (МДС) і гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) у пацієнтів з раком молочної залози та легенів (див. розділ 4.8). Моніторинг пацієнтів з раком молочної залози та легенів на ознаки та симптоми МДС/ГМЛ.

Серпоподібно-клітинна анемія

Розвиток серповидно-клітинного кризу був пов'язаний із застосуванням пегфілграстиму у пацієнтів із серповидно-клітинною ознакою або серповидно-клітинною анемією (див. розділ 4.8). Таким чином, лікарям слід бути обережними, призначаючи пегфілграстим пацієнтам із серповидно-клітинною ознакою або серповидно-клітинною анемією, слід контролювати відповідні клінічні параметри та лабораторний статус і бути уважними до можливого зв'язку даного лікарського засобу із збільшенням селезінки та вазооклюзійним кризом.

Лейкоцитоз

Кількість лейкоцитів (лейкоцитів) $100 \times 10^9/\text{л}$ або більше спостерігалася менш ніж у 1 % пацієнтів, які отримували пегфілграстим. Повідомлень про побічні ефекти, безпосередньо пов'язані з таким ступенем лейкоцитозу, не було. Таке підвищення кількості лейкоцитів є тимчасовим, зазвичай спостерігається через 24–48 годин після прийому та відповідає фармакодинамічним ефектам цього лікарського засобу. У відповідності з клінічними ефектами та можливістю лейкоцитозу під час лікування слід регулярно проводити підрахунок

лейкоцитів. Якщо кількість лейкоцитів перевищує $50 \times 10^9/\text{л}$ після очікуваного найнижчого значення, застосування цього лікарського засобу слід негайно припинити.

Гіперчутливість

У пацієнтів, які отримували пегфілграстим, повідомлялося про випадки гіперчутливості, у тому числі анафілактичні реакції, що виникали під час початкового або наступного лікування.

Пацієнтам із клінічно значущою гіперчутливістю слід остаточно припинити застосування пегфілграстиму. Пегфілграстим не слід призначати пацієнтам з гіперчутливістю до пегфілграстиму або філграстиму в анамнезі. Якщо виникає серйозна алергічна реакція, слід призначити відповідну терапію з ретельним спостереженням за пацієнтом протягом кількох днів.

Синдром Стівенса-Джонсона

У зв'язку з лікуванням пегфілграстимом рідко повідомлялося про розвиток синдрому Стівенса-Джонсона (ССД), який може бути небезпечним для життя або смертельним. Якщо під час застосування пегфілграстиму у пацієнта розвинувся ССД, лікування пегфілграстимом не можна відновлювати у цього пацієнта.

Імуногенність

Як і у всіх терапевтичних протеїнів, існує потенціал розвитку імуногенності. Швидкість утворення антитіл проти пегфілграстиму, як правило, низька. Зв'язування антитіл відбувається, як і очікувалося, з усіма біопрепаратами; однак на даний момент вони не були пов'язані з нейтралізуючою активністю.

Аортит

Повідомлялося про аортит після введення Г-КСФ у здорових добровольців і хворих на рак. Симптоми, які спостерігалися, включали лихоманку, біль у животі, нездужання, біль у спині та підвищення маркерів запалення (наприклад, С-реактивний білок і кількість лейкоцитів). У більшості випадків аортит діагностували за допомогою комп'ютерної томографії та, як правило, зникали після припинення застосування Г-КСФ. Див. розділ 4.8.

Інші попередження

Безпека та ефективність застосування пегфілграстиму для мобілізації клітин-попередників крові у пацієнтів або здорових донорів адекватно не оцінювалися.

Підвищена гемопоетична активність кісткового мозку у відповідь на терапію фактором росту була пов'язана з тимчасовими позитивними результатами візуалізації кісток. Це слід враховувати при інтерпретації результатів візуалізації кісток.

Допоміжні речовини

Сорбітол

Слід брати до уваги адитивний ефект від одночасного прийому продуктів, що містять сорбітол (або фруктозу), і споживання сорбітолу (або фруктози) з їжею.

Натрій

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 6 мг, тобто фактично вільний від натрію.



4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через потенційну чутливість міелоїдних клітин, що швидко діляться, до цитотоксичної хіміотерапії пегфілграстим слід вводити принаймні через 24 години після введення цитотоксичної хіміотерапії. У клінічних дослідженнях пегфілграстим безпечно застосовували за 14 днів до хіміотерапії. Одночасне застосування пегфілграстиму з будь-якою хіміотерапією у пацієнтів не досліджувалося. На тваринних моделях було показано, що одночасне застосування пегфілграстиму та 5-фторурацилу (5-ФУ) або інших антиметаболітів посилює міелосупресію.

Можливі взаємодії з іншими гемопоетичними факторами росту та цитокінами спеціально не досліджувалися в клінічних дослідженнях.

Потенціал взаємодії з літієм, який також сприяє вивільненню нейтрофілів, спеціально не досліджувався. Немає доказів того, що така взаємодія буде шкідливою.

Безпека та ефективність застосування Грасустека не оцінювалися у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, пов'язану з відстроченою міелосупресією, наприклад нітрозосечовину.

Дослідження специфічних взаємодій або метаболізму не проводились; проте клінічні випробування не виявили взаємодії пегфілграстиму з іншими лікарськими засобами.

4.6 Фертильність, вагітність і період годування груддю

Вагітність

Дані про застосування пегфілграстиму вагітними жінками відсутні або вони обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Грасустек не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Годування груддю

Недостатньо інформації про виділення пегфілграстиму/метаболітів із грудним молоком. Тому ризик для новонароджених/немовлят не можна виключити. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії Грасустеком, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для матері.

Фертильність.

Пегфілграстим не впливав на репродуктивну здатність або фертильність самців і самок щурів при кумулятивних тижневих дозах, які приблизно в 6-9 разів перевищували рекомендовану дозу для людини (на основі площі поверхні тіла) (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Пегфілграстим не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Резюме проблем з безпеки

Побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше, були біль у кістках (дуже часто [$> 1/10$]) та біль у опорно-руховому апараті (часто [$> 1/100$ до $< 1/10$]). Біль у кістках, як правило, був від легкого до помірного ступеня тяжкості, мимолетним, і його можна було контролювати у більшості пацієнтів за допомогою стандартних анальгетиків.

Реакції гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку, еритему, припливи та артеріальну гіпотензію, що виникали під час початкового або наступного лікування пегфілграстимом (нечасто [$> 1/1000$ до $< 1/100$]). У пацієнтів, які отримують пегфілграстим, можуть виникати серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію (нечасто) (див. розділ 4.4).

Синдром капілярного витoku, який може бути небезпечним для життя при затримці лікування, був зареєстрований нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$) у онкологічних пацієнтів, які проходять хіміотерапію після введення Г-КСФФ; див. розділ 4.4 та розділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче.

Спленомегалія, як правило, безсимптомна, зустрічається нечасто.

Після застосування пегфілграстиму рідко повідомлялося про розрив селезінки, включаючи деякі летальні випадки (див. розділ 4.4).

Повідомлялося про нечасті побічні реакції з боку легенів, включаючи інтерстиціальну пневмонію, набряк легенів, легеневі інфільтрати та легеневий фіброз. Нечасто випадки призводили до дихальної недостатності або ГРДС, що може бути летальним (див. розділ 4.4).

Повідомлялося про окремі випадки серповидно-клітинного кризу у пацієнтів із серповидно-клітинною ознакою або серповидно-клітинною анемією (нечасто у пацієнтів із серповидно-клітинною хворобою) (див. розділ 4.4).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Дані в таблиці нижче описують побічні реакції, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та спонтанних повідомлень. У кожній групі частота побічних реакцій представлена в порядку зменшення тяжкості.

Клас системи органів за MedDRA	Побічні реакції				
	Дуже часто ($>1/10$)	Часто ($>1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($>1/1,000$ до $<1/100$)	Рідко ($>1/10,000$ до $<1/1,000$)	Дуже рідко ($<1/10,000$)
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточненого типу (включаючи кістки та поліпи)			Мієлодиспластичний синдром ¹ Гостра мієлоїдна лейкемія ¹		
Порушення з боку крові і лімфатичної системи		Тромбоцитопенія ¹ ; Лейкоцитоз ¹	Серповидноклітинна анемія з кризом ² ; Спленомегалія ² ; Розрив селезінки ²		
Порушення з боку імунної системи			Реакції гіперчутливості Анафілаксія		
Порушення з боку обміну речовин і харчування			Підвищення рівня сечової кислоти		
Розлади з боку	Головний				

нервової системи	біль ¹				
Порушення з боку судин			Синдром капілярного витоку ¹	Аортит	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Гострий респіраторний дистрес-синдром ² ; Побічні реакції з боку легенів (інтерстиціальна пневмонія, набряк легенів, легеневі інфільтрати та легеневий фіброз) Кровохаркання	Легенева кровотеча	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота ¹				
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин			Синдром Світа (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз) ^{1, 2, 3} Шкірні васкуліти ^{1, 2}	Синдром Стівенса - Джонсона	
Порушення з боку скелетно-м'язової системи	Біль у кістках	Біль у опорно-рухового апарату (міалгія, артралгія, біль у кінцівках, біль у спині, біль опорно-рухового апарату, біль у ший)			
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи			Гломерулонефрит ²		
Загальні розлади та реакції у місці введення		Біль у місці ін'єкції ¹ Біль у грудях несерцевого характеру	Реакції в місці ін'єкції ²		
Лабораторні та інструментальні дані			Підвищення рівня лактатдегідрогенази та лужної фосфатази ¹ ; Перехідні підвищення ПФП для АЛТ або АСТ ¹		

¹ Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче.

² Цю побічну реакцію було виявлено під час післяреєстраційного спостереження застосування пегфілгратиму, але не спостерігалось в рандомізованих контрольованих клінічних

дослідженнях у дорослих. Категорія частоти була оцінена на основі статистичних розрахунків враховуючи 1576 пацієнтів, які отримували пегфілграстим у дев'яти рандомізованих клінічних дослідженнях.

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про рідкісні випадки синдрому Світа, хоча в деяких випадках певну роль можуть відігравати приховані гематологічні злоякісні новоутворення.

Повідомлялося про нечасті випадки шкірного васкуліту у пацієнтів, які отримували пегфілграстим. Механізм розвитку васкуліту у пацієнтів, які отримують пегфілграстим, невідомий.

Реакції у місці ін'єкції, включаючи еритему в місці ін'єкції (нечасто), а також біль у місці ін'єкції (часті явища) виникали під час початкового або наступного лікування пегфілграстимом.

Повідомлялося про часті випадки лейкоцитозу (кількість лейкоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л}$) (див. розділ 4.4).

Зворотне підвищення рівня сечової кислоти та лужної фосфатази від легкого до помірного ступеня без відповідних клінічних ефектів спостерігалось рідко; оборотне підвищення рівня лактатдегідрогенази від легкого до помірного, без супутніх клінічних ефектів, було нечастим у пацієнтів, які отримували пегфілграстим після цитотоксичної хіміотерапії.

У пацієнтів, які отримували хіміотерапію, дуже часто спостерігалися нудота та головний біль.

У пацієнтів після застосування пегфілграстиму після цитотоксичної хіміотерапії спостерігалось незвичайне підвищення показників функції печінки (ПФП) для аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ). Ці підвищення значень є тимчасовими та повертаються до вихідного рівня.

Підвищений ризик розвитку МДС/ГМЛ після лікування пегфілграстимом у поєднанні з хіміотерапією та/або променевою терапією спостерігався в епідеміологічному дослідженні пацієнтів з раком молочної залози та легенів (див. розділ 4.4).

Повідомлялося про часті випадки тромбоцитопенії.

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому капілярного витоку під час післяреєстраційного застосування Г-КСФФ. Зазвичай це трапляється у пацієнтів із пізніми стадіями злоякісних захворювань, сепсисом, які приймають кілька хіміотерапевтичних лікарських засобів або піддаються аферезу (див. розділ 4.4).

Діти

Досвід застосування дітям обмежений. Спостерігалася більш висока частота серйозних побічних реакцій у дітей молодшого віку 0-5 років (92 %) порівняно з дітьми старшого віку 6-11 і 12-21 років відповідно (80 % і 67 %) і дорослими. Найпоширенішою побічною реакцією, про яку повідомлялося, був біль у кістках (див. розділи 5.1 та 5.2).

Повідомлення про побічні реакції

Важливо повідомляти про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу.

Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V.

4.9 Передозування

Разові дози 300 мкг/кг вводили підшкірно обмеженій кількості здорових добровольців і пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів без серйозних побічних реакцій. Побічні явища були подібні до тих, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували менші дози пегфілграстиму.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: імуностимулятори, колонієстимулюючі фактори; Код АТХ: L03AA13 .

Грасустек лікарський засіб - біосиміляр. Детальну інформацію можна знайти на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) - це глікопротеїн, який регулює продукцію та вивільнення нейтрофілів з кісткового мозку. Пегфілграстим є ковалентним кон'югатом рекомбінантного людського Г-КСФ (r-metHuG-CSF) з однією молекулою поліетиленгліколю (ПЕГ) вагою 20 кД. Пегфілграстим є формою філграстиму тривалої дії через знижений нирковий кліренс. Було показано, що пегфілграстим і філграстим мають однакові механізми дії, спричиняючи помітне збільшення кількості нейтрофілів у периферичній крові протягом 24 годин із незначним збільшенням моноцитів та/або лімфоцитів. Подібно до філграстиму, нейтрофіли, що утворюються у відповідь на пегфілграстим, виявляють нормальну або посилену функцію, як продемонстрували тести на хемотаксичну та фагоцитарну функцію.

Як і інші гемопоетичні фактори росту, Г-КСФ продемонстрував *in vitro* стимулюючі властивості на ендотеліальних клітинах людини. Г-КСФ може сприяти росту мієлоїдних клітин, включаючи злоякісні клітини, *in vitro*, і подібні ефекти можуть спостерігатися на деяких немієлоїдних клітинах *in vitro*.

У двох рандомізованих, подвійних сліпих, ключових дослідженнях за участю пацієнтів із раком молочної залози II-IV стадії високого ризику, які проходили мієлосупресивну хімотерапію, що складається з доксорубіцину та доцетакселу, застосування пегфілграстиму в одноразовій дозі за цикл зменшило тривалість нейтропенії та частоту виникнення фебрильної нейтропенії, подібною до тієї, що спостерігалася при щоденному введенні філграстиму (середнє значення 11 щоденних введень). Повідомлялося, що за відсутності підтримки фактором росту цей режим призводить до середньої тривалості нейтропенії 4 ступеня від 5 до 7 днів і частоти фебрильної нейтропенії у 30-40 %. В одному дослідженні (n = 157), у якому використовували фіксовану дозу пегфілграстиму 6 мг, середня тривалість нейтропенії 4 ступеня для групи пегфілграстиму становила 1,8 дня порівняно з 1,6 днями в групі філграстиму (різниця 0,23 дні, 95 % ДІ -0,15, 0,63). Протягом усього дослідження частота фебрильної нейтропенії становила 13 % пацієнтів, які отримували пегфілграстим, порівняно з 20 % пацієнтів, які отримували філграстим (різниця 7 %, 95 % ДІ -19 %, 5 %). У другому дослідженні (n = 310), у якому використовували дозу, скориговану за масою тіла (100 мкг/кг), середня тривалість нейтропенії 4 ступеня для групи пегфілграстиму становила 1,7 дня, порівняно з 1,8 днями для групи філграстиму (різниця 0,03 днів, 95 % ДІ -0,36, 0,30).

Загальна частота фебрильної нейтропенії становила 9 % пацієнтів, які отримували пегфілграстим, і 18 % пацієнтів, які отримували філграстим (різниця 9 %, 95 % ДІ -16,8 %, -1,1 %).

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів із раком молочної залози вплив пегфілграстиму на частоту фебрильної нейтропенії оцінювали після введення схеми хіміотерапії, що супроводжувалося частотою фебрильної нейтропенії 10-20 % (доцетаксел 100 мг/м² кожні 3 тижні протягом 4 циклів). Дев'ятсот двадцять вісім пацієнтів були рандомізовані для отримання одноразової дози пегфілграстиму або плацебо приблизно через 24 години (день 2) після хіміотерапії в кожному циклі. Частота фебрильної нейтропенії була нижчою у пацієнтів, рандомізованих для отримання пегфілграстиму, порівняно з плацебо (1% проти 17%, $p < 0,001$). Частота випадків госпіталізації та внутрішньовенного застосування протиінфекційних засобів, пов'язаних із клінічним діагнозом фебрильної нейтропенії, була нижчою в групі пегфілграстиму порівняно з плацебо (1 % проти 14 %, $p < 0,001$; і 2 % проти 10 %, $p < 0,001$).

Невелике ($n = 83$) рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази II за участю пацієнтів, які отримували хіміотерапію з приводу гострого мієлоїдного лейкозу *de novo*, порівнювало пегфілграстим (разова доза 6 мг) з філграстимом, який застосовували під час індукційної хіміотерапії. Середній час до одужання від тяжкої нейтропенії оцінювався як 22 дні в обох групах лікування. Віддалений результат не вивчався (див. розділ 4.4).

У фазі II ($n = 37$) багатоцентрового, рандомізованого, відкритого дослідження педіатричних пацієнтів із саркомою, які отримували пегфілграстим у дозі 100 мкг/кг після 1 циклу хіміотерапії вінкристином, доксорубіцином і циклофосфамідом (VAdriaC/IE), більша тривалість тяжкої нейтропенії (нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігався у молодших дітей віком 0-5 років (8,9 днів) порівняно зі старшими дітьми віком 6-11 років і 12-21 років (6 днів і 3,7 днів відповідно) і дорослих. Крім того, вища частота фебрильної нейтропенії спостерігалася у дітей молодшого віку 0-5 років (75 %) порівняно зі старшими дітьми 6-11 років і 12-21 років (70 % і 33 % відповідно) і дорослих (див. розділи 4.8 і 5.2).

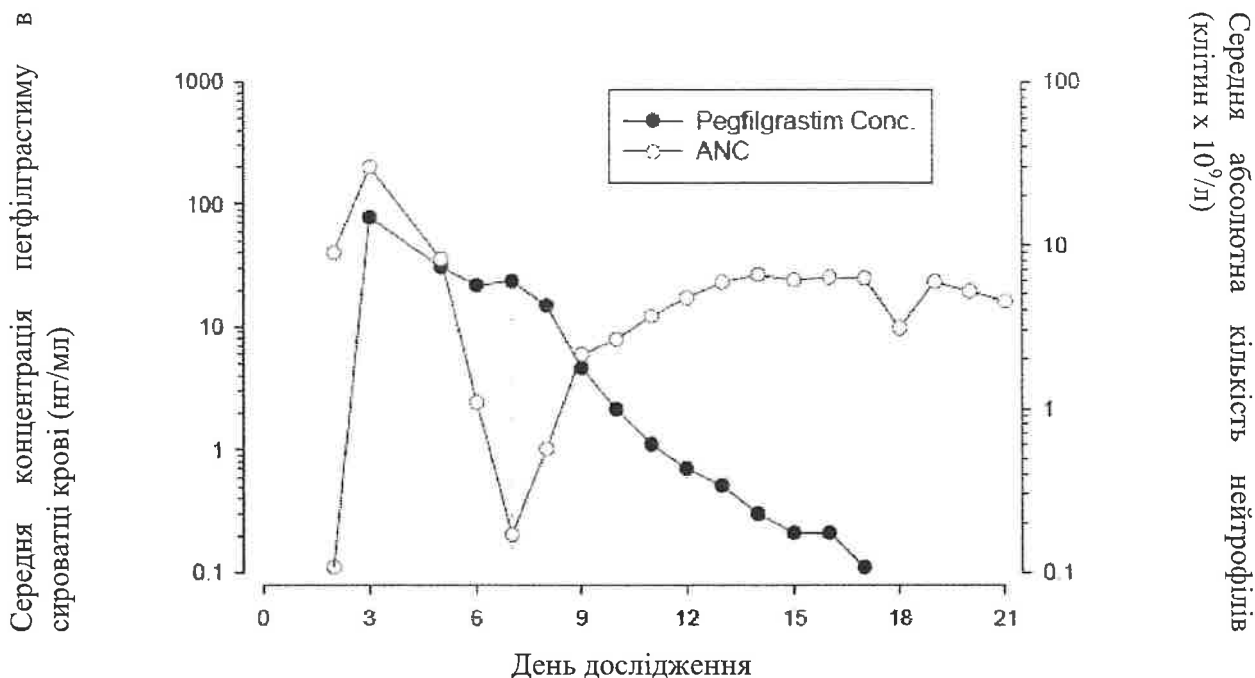
5.2. Фармакокінетичні властивості

Після одноразової підшкірної дози пегфілграстиму пікова концентрація пегфілграстиму в сироватці крові досягається через 16–120 годин після введення дози, а концентрація пегфілграстиму в сироватці крові підтримується протягом періоду нейтропенії після мієлосупресивної хіміотерапії.

Елімінація пегфілграстиму є нелінійною відносно дози; сироватковий кліренс пегфілграстиму зменшується зі збільшенням дози. Пегфілграстим виводиться головним чином за допомогою кліренсу, опосередкованого нейтрофілами, який стає насиченим при більш високих дозах. Відповідно до саморегулюючого механізму кліренсу сироваткова концентрація пегфілграстиму швидко знижується на початку відновлення нейтрофілів (див. рис. 1).

Рис. 1. Профіль медіанної концентрації пегфілграстиму в сироватці крові та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, після одноразової ін'єкції 6 мг





Завдяки механізму кліренсу, опосередкованому нейтрофілами, не очікується, що на фармакокінетику пегфілграстиму вплинуть порушення функції нирок або печінки. У відкритому дослідженні одноразової дози ($n = 31$) різні стадії порушення функції нирок, включаючи термінальну стадію ниркової недостатності, не впливали на фармакокінетику пегфілграстиму.

Люди похилого віку

Обмежені дані свідчать про те, що фармакокінетика пегфілграстиму у пацієнтів літнього віку (> 65 років) подібна до такої у дорослих.

Діти

Фармакокінетику пегфілграстиму вивчали у 37 дітей із саркомою, які отримували 100 мкг/кг пегфілграстиму після завершення хіміотерапії VAdriaC/IE. Наймолодша вікова група (0-5 років) мала вищу середню експозицію пегфілграстиму (AUC) (\pm стандартне відхилення) ($47,9 \pm 22,5$ мкг год/мл), ніж старші діти віком 6-11 років і 12-21 рік ($22,0 \pm 13,1$ мкг год/мл і $29,3 \pm 23,2$ мкг год/мл відповідно) (див. розділ 5.1). За винятком наймолодшої вікової групи (0-5 років), середні значення AUC у педіатричних пацієнтів виявилися подібним до такого для дорослих пацієнтів із раком молочної залози II-IV стадії високого ризику, які отримували 100 мкг/кг пегфілграстиму після завершення лікування доксорубіцином /доцетакселом (див. розділи 4.8 та 5.1).

5.3. Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані звичайних досліджень токсичності повторного введення показали очікувані фармакологічні ефекти, включаючи збільшення кількості лейкоцитів, міелоїдну гіперплазію кісткового мозку, екстрамедулярне кровотворення та збільшення селезінки.

У потомства щурів, підшкірно не спостерігалось побічних ефектів, але у кроликів було показано, що пегфілграстим спричиняє ембріо-фетальну токсичність (втрату ембріона) у кумулятивних дозах, що приблизно в 4 рази перевищують рекомендовану дозу для людини, чого не спостерігалось, коли вагітні кролиці отримували рекомендовану дозу для людини. У дослідженнях на щурах було показано, що пегфілграстим може проникати через плаценту.

Дослідження на щурах показали, що підшкірне введення пегфілграстиму не вплинуло на репродуктивну здатність, фертильність, естральний цикл, кількість днів між спаровуванням і статевим життям і внутрішньоутробне виживання. Актуальність цих висновків для людини невідома.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1. Допоміжні речовини

Ацетат натрію *

Сорбітол (E420)

Полісорбат 20

Вода для ін'єкцій

*Ацетат натрію утворюється титруванням крижаної оцтової кислоти гідроксидом натрію.

6.2. Основні випадки несумісності

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, особливо з розчинами натрію хлориду.

6.3. Термін придатності

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).

Грасустек можна витримувати при кімнатній температурі (не вище 30 °C) протягом максимального разового періоду до 72 годин. Грасустек, який залишився при кімнатній температурі більше 72 годин, слід викинути.

Не заморожувати. Випадкове перебування при низьких температурах протягом одного періоду менше 24 годин не впливає негативно на стабільність Грасустека.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки

Попередньо наповнений шприц (скло типу I), з (бутил)гумовою пробкою та голкою з нержавіючої сталі з автоматичним захистом голки. Голка має гнучкий жорсткий щиток голки.

Кожен попередньо наповнений шприц містить 6 мг пегфілграстиму в 0,6 мл розчину для ін'єкцій.

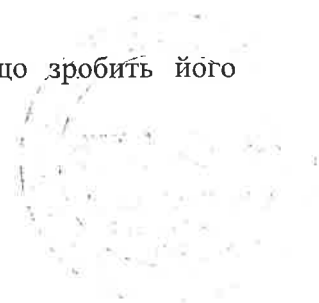
Розмір упаковки: один попередньо наповнений шприц з автоматичним захисним кожухом голки (0,6 мл) і поставляється в упаковці, що містить один шприц.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).

Перед введенням розчин Грасустека слід візуально перевірити на наявність твердих часток.

Слід вводити лише прозорий і безбарвний розчин.

Надмірне струшування може призвести до агрегації пегфілграстиму, що зробить його біологічно неактивним.



Перш ніж використовувати шприц, дайте попередньо наповненому шприцу для ручного введення нагрітися до кімнатної температури протягом 30 хвилин.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Юта Фарма ГмбХ, вул. Гютенберг 13, Фленсбург, 249471, Німеччина

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
EU/1/19/1375/001

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
Дата першої реєстрації лікарського засобу: 20 червня 2019

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ
Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.



UA/19888/01/01
bip 26.01.2023

16

Package leaflet: Information for the user

Grasustek 6 mg solution for injection in a pre-filled syringe pegfilgrastim

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Grasustek is and what it is used for
2. What you need to know before you use Grasustek
3. How to use Grasustek
4. Possible side effects
5. How to store Grasustek
6. Contents of the pack and other information

1. What Grasustek is and what it is used for

Grasustek is for use in adults aged 18 and over.

Grasustek contains the active substance pegfilgrastim. Pegfilgrastim is a protein produced by biotechnology in bacteria called *E. coli*. It belongs to a group of proteins called cytokines and is very similar to a natural protein (granulocyte-colony stimulating factor) produced by your own body.

Grasustek is used to reduce the duration of neutropenia (low white blood cell count) and the occurrence of febrile neutropenia (low white blood cell count with a fever) which can be caused by the use of cytotoxic chemotherapy (medicines that destroy rapidly growing cells). White blood cells are important as they help your body fight infection. These cells are very sensitive to the effects of chemotherapy which can cause the number of these cells in your body to decrease. If white blood cells fall to a low level there may not be enough left in the body to fight bacteria and you may have an increased risk of infection.

Your doctor has given you Grasustek to encourage your bone marrow (part of the bone which makes blood cells) to produce more white blood cells that help your body fight infection.

2. What you need to know before you use Grasustek

Do not use Grasustek

- if you are allergic to pegfilgrastim, filgrastim, *E. coli* derived proteins, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Grasustek:



- if you experience an allergic reaction including weakness, drop in blood pressure, difficulty breathing, swelling of the face (anaphylaxis), redness and flushing, skin rash and areas of the skin that itch.
- if you experience a cough, fever and difficulty breathing. This can be a sign of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- if you have any of the following or combination of the following side effects:
 - swelling or puffiness, which may be associated with passing water less frequently, difficulty breathing, abdominal swelling and feeling of fullness, and a general feeling of tiredness.

These could be symptoms of condition called “Capillary Leak Syndrome” which causes blood to leak from the small blood vessels into your body (see section 4).

- If you get left upper abdominal pain or pain at the tip of your shoulder. This may be a sign of a problem with your spleen (splenomegaly).
- If you have recently had a serious lung infection (pneumonia), fluid in the lungs (pulmonary oedema), inflammation of the lungs (interstitial lung disease) or an abnormal chest x-ray (lung infiltration).
- If you are aware of any altered blood cell counts (e.g. increase in white blood cells or anaemia) or decreased blood platelet counts, which reduces the ability of your blood to clot (thrombocytopenia). Your doctor may want to monitor you more closely.
- If you have sickle cell anaemia. Your doctor may monitor your condition more closely.
- if you are a patient with breast cancer or lung cancer, Grasustek in combination with chemotherapy and/or radiation therapy may increase your risk of a precancerous blood condition called myelodysplastic syndrome (MDS) or a blood cancer called acute myeloid leukaemia (AML). Symptoms may include tiredness, fever, and easy bruising or bleeding.
- if you have sudden signs of allergy such as rash, itching or hives on the skin, swelling of the face, lips, tongue or other parts of the body, shortness of breath, wheezing or trouble breathing. These could be signs of a severe allergic reaction.
- if you have symptoms of inflammation of the aorta (the large blood vessel which transports blood from the heart to the body), this has been reported rarely in cancer patients and healthy donors. The symptoms can include fever, abdominal pain, malaise, back pain and increased inflammatory markers. Tell your doctor if you experience those symptoms.

Your doctor will check your blood and urine regularly as Grasustek can harm the tiny filters inside your kidneys (glomerulonephritis).

Severe skin reactions (Stevens-Johnson syndrome) have been reported with the use of Grasustek. Stop using Grasustek and seek medical attention immediately if you notice any of the symptoms described in section 4.

You should talk to your doctor about your risks of developing cancers of the blood. If you develop or are likely to develop cancers of the blood, you should not use Grasustek, unless instructed by your doctor.

Loss of response to pegfilgrastim

If you experience a loss of response or failure to maintain a response with pegfilgrastim treatment, your doctor will investigate the reasons why including whether you have developed antibodies which neutralise pegfilgrastim’s activity.

Other medicines and Grasustek

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine. Grasustek has not been tested in pregnant women. It is important to tell your doctor if you:



- are pregnant or breast-feeding
- think you may be pregnant or
- are planning to have a baby

If you become pregnant during Grasustek treatment, please inform your doctor.

Unless your doctor directs you otherwise, you must stop breast-feeding if you use Grasustek.

Driving and using machines

Grasustek has no or a negligible effect on the ability to drive or use machines.

Grasustek contains sorbitol (E420) and sodium

This medicine contains 30 mg sorbitol in each 6 mg dose, which is equivalent to 50 mg/ml.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 6 mg dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use Grasustek

Always use Grasustek exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. The usual dose is one 6 mg subcutaneous injection (injection under your skin) using a pre-filled syringe and it should be given at least 24 hours after your last dose of chemotherapy at the end of each chemotherapy cycle.

Injecting Grasustek yourself

Your doctor may decide that it would be more convenient for you to inject Grasustek yourself. Your doctor or nurse will show you how to inject yourself. Do not try to inject yourself if you have not been trained.

For further instructions on how to inject yourself with Grasustek, please read the section at the end of this leaflet.

Do not shake Grasustek vigorously as this may affect its activity.

If you use more Grasustek than you should

If you use more Grasustek than you should contact your doctor, pharmacist or nurse.

If you forget to inject Grasustek

If you have forgotten a dose of Grasustek, contact your doctor to discuss when you should inject the next dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine may have side effects, although not everybody gets them.

Please tell your doctor immediately if you have any of the following or combination of the following side effects:

- swelling or puffiness, which may be associated with passing water less frequently, difficulty breathing, abdominal swelling and feeling of fullness, and a general feeling of tiredness. These symptoms generally develop in a rapid fashion.

These could be symptoms of an uncommon (may affect up to 1 in 100 people) condition called "Capillary Leak Syndrome", which causes blood to leak from the small blood vessels into your



body and needs urgent medical attention.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)

- bone pain. Your doctor will tell you what you can take to ease the bone pain.
- nausea and headaches.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- pain at the site of injection.
- general aches and pains in the joints and muscles.
- some changes may occur in your blood, but these will be detected by routine blood tests. Your white blood cell count may become high for a short period of time. Your platelet count may become low which might result in bruising.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- allergic-type reactions, including redness and flushing, skin rash, and raised areas of the skin that itch.
- serious allergic reactions, including anaphylaxis (weakness, drop in blood pressure, difficulty breathing, swelling of the face).
- increased spleen size.
- spleen rupture. Some cases of splenic rupture were fatal. It is important that you contact your doctor immediately if you experience pain in the upper left side of the abdomen or left shoulder pain since this may relate to a problem with your spleen.
- breathing problems. If you have a cough, fever and difficulty breathing please tell your doctor.
- Sweet's syndrome (plum-coloured, raised, painful lesions on the limbs and sometimes the face and neck with fever) has occurred but other factors may play a role.
- cutaneous vasculitis (inflammation of the blood vessels in the skin).
- damage to the tiny filters inside your kidneys (glomerulonephritis).
- redness at the site of injection.
- coughing up blood (haemoptysis)
- blood disorders (myelodysplastic syndrome [MDS] or acute myeloid leukaemia [AML]).

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000)

- Inflammation of the aorta (the large blood vessel which transports blood from the heart to the body), see section 2.
- bleeding from the lung (pulmonary haemorrhage).
- Stevens-Johnson syndrome, which can appear as reddish target-like or circular patches often with central blisters on the trunk, skin peeling, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes and can be preceded by fever and flu-like symptoms. Stop using Grasustek if you develop these symptoms and contact your doctor or seek medical attention immediately. See also section 2.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the **national reporting system** listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Grasustek

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the syringe label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C-8°C).



You may take Grasustek out of the refrigerator and keep it at room temperature (not above 30 °C) for no longer than 3 days. Once a syringe has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (not above 30 °C) it must either be used within 3 days or disposed of.

Do not freeze. Grasustek may be used if it is accidentally frozen for a single period of less than 24 hours.

Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Do not use this medicine if you notice it is cloudy or there are particles in it.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Grasustek contains

- The active substance is pegfilgrastim. Each pre-filled syringe contains 6 mg of pegfilgrastim in 0.6 ml of solution.
- The other ingredients are sodium acetate, sorbitol (E420), polysorbate 20 and water for injections (see section 2).

What Grasustek looks like and contents of the pack

Grasustek is a clear, colourless solution for injection in a pre-filled syringe (6 mg/0.6 ml).

Each pack contains 1 glass pre-filled syringe with an attached stainless-steel needle and needle cap. The syringes are provided with an automatic needle safety guard.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

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



This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

Other sources of information

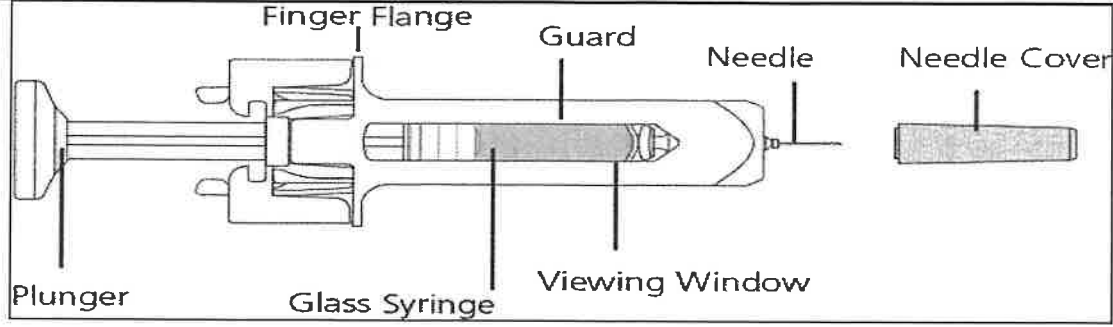
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>



Instructions for use:

Guide to parts

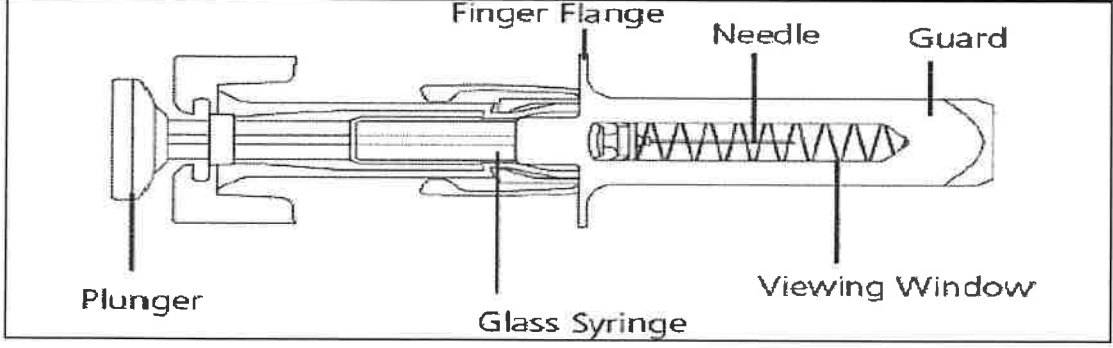
Syringe before administration

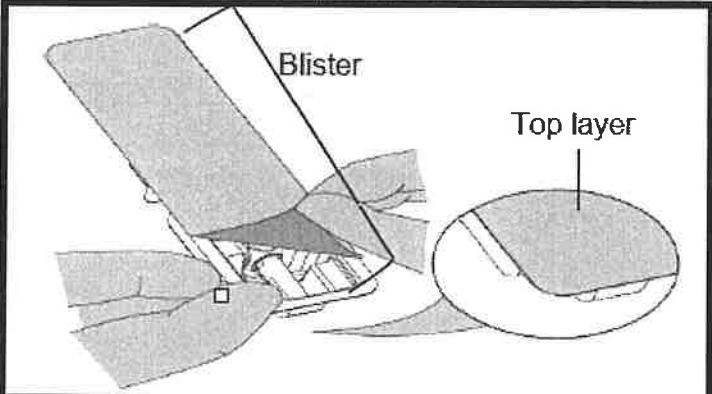


Caution: Avoid contact with the plunger and needle during the preparation of the syringe. The safety device is normally activated by pressure from the plunger on the syringe.

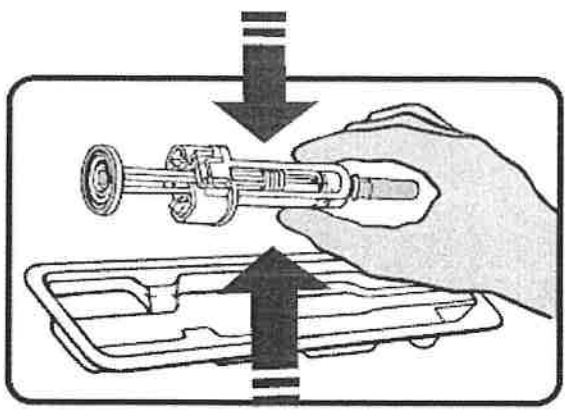
Syringe after administration

(Guard is released and covers the needle)



Important	
Before you use a Grasustek pre-filled syringe with automatic needle guard, read this important information:	
<ul style="list-style-type: none"> • It is important that you do not try to give yourself the injection unless you have received training from your doctor or healthcare provider. • Grasustek is given as an injection into the tissue just under the skin (subcutaneous use). ✗ Do not remove the grey needle cap from the pre-filled syringe until you are ready to inject. ✗ Do not use the pre-filled syringe if it has been dropped on a hard surface. Use a new pre-filled syringe and call your doctor or healthcare provider. ✗ Do not attempt to activate the pre-filled syringe prior to injection. ✗ Do not attempt to remove the clear pre-filled syringe safety guard from the pre-filled syringe. ✗ Do not attempt to remove the peelable label on the pre-filled syringe barrel before administering your injection. <p>Call your doctor or healthcare provider if you have any questions.</p>	
Step 1: Prepare	
A.	Remove the pre-filled syringe tray from the package and gather the supplies needed for your injection: alcohol wipes, a cotton ball or gauze pad, a plaster and a sharps disposal container (not included).
<p>For a more comfortable injection, leave the pre-filled syringe at room temperature for about 30 minutes before injecting. Wash your hands thoroughly with soap and water.</p> <p>On a clean, well-lit work surface, place the new pre-filled syringe and the other supplies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ Do not try to warm the syringe by using a heat source such as hot water or microwave. ✗ Do not leave the pre-filled syringe exposed to direct sunlight. ✗ Do not shake the pre-filled syringe. <p>Keep pre-filled syringes out of the sight and reach of children.</p>	
B.	Warning/Precaution: Check to ensure there is no loose fragment or fluid inside the pack. In case of doubt DO NOT open this pack and take another pack instead. Open the blister by peeling back the top layer all the way off the blister as shown.
	
C.	Warning/Precaution: DO NOT lift the product by the plunger or needle cover. Remove the pre-filled syringe from blister as shown.



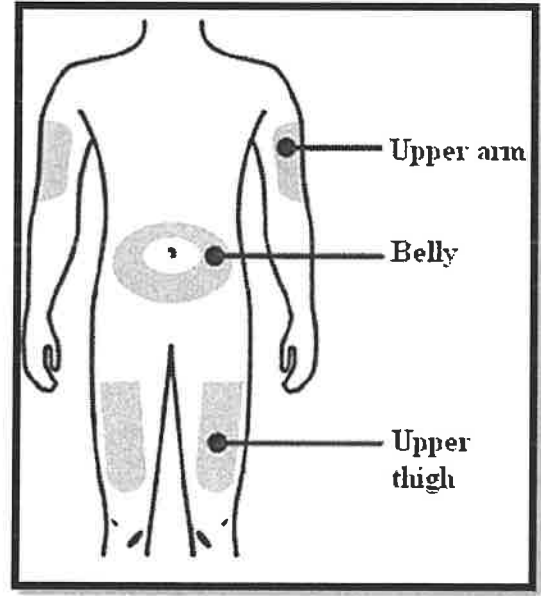


D. **Inspect the medicine content through the viewing window of the pre-filled syringe.**

- ✗ **Do not** use the pre-filled syringe if:
 - The medicine is cloudy or there are particles in it. It must be a clear and colourless liquid.
 - Any part appears cracked or broken.
 - The grey needle cap is missing or not securely attached.
 - The expiry date printed on the label has passed the last day of the month shown.
- In all cases, call your doctor or healthcare provider.

Step 2: Get ready

A. **Wash your hands thoroughly. Prepare and clean your injection site.**



- You can use:
- Upper part of your thigh
 - Belly, except for a 5 cm (2-inch) area right around your belly button.
 - Outer area of upper arm (only if someone else is giving you the injection).

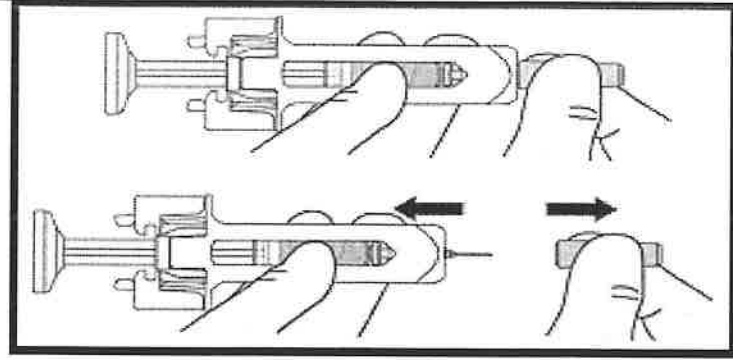
Clean the injection site with an alcohol wipe. Let your skin dry.

✗ **Do not** touch the injection site before injecting.

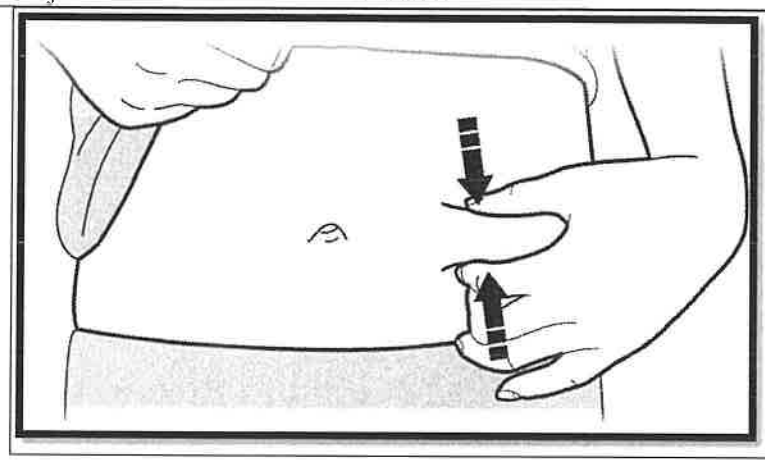
! **Do not** inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks.



B. Warning/Precaution: DO NOT twist the needle cover or touch the needle or plunger. Pull the needle cover straight off as shown and handle the guard to avoid injuries or bending the needle.



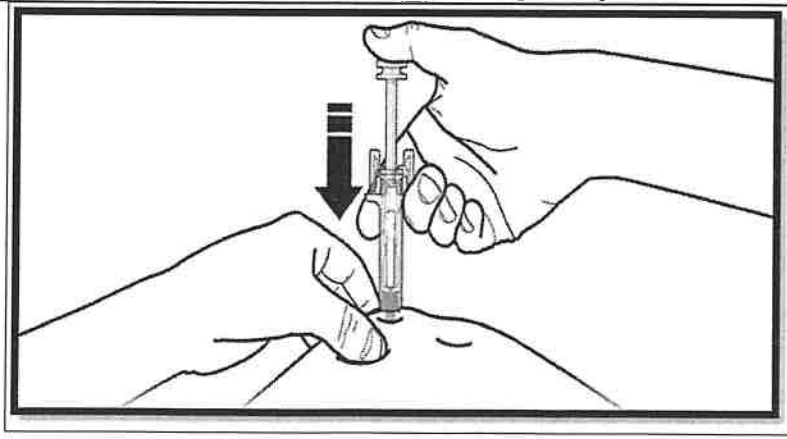
C. Pinch your injection site to create a firm surface.



! It is important to keep the skin pinched when injecting.

Step 3: Inject

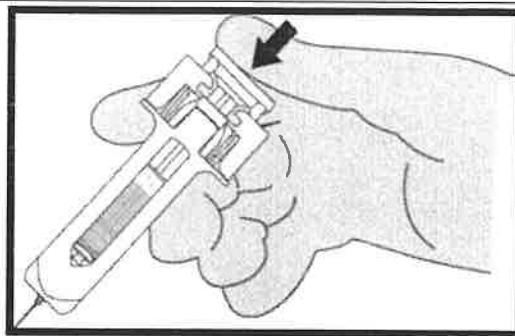
A. INSERT the needle into skin. Push the plunger while grasping the finger flanges. Push the plunger all the way down as far as it will go to inject all of the solution.



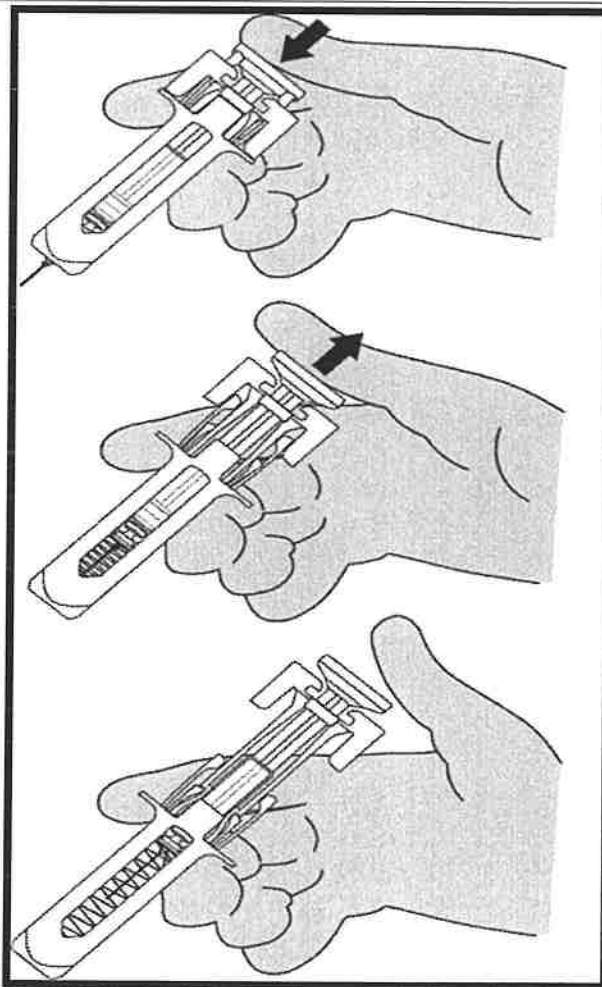
✗ Do not touch the injection site before injecting.

B. The entire dose has to be administered to trigger the guard.





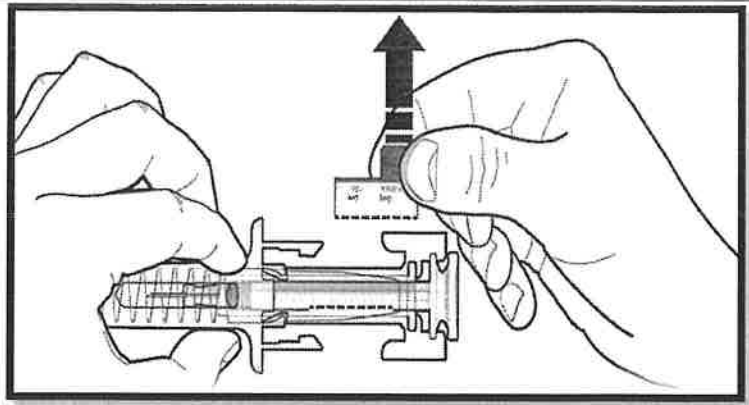
C. After the injection is complete, one of the below alternatives can be followed:
-Remove the needle from the injection site and release the plunger until the entire needle is covered by the guard.
-Release the plunger until the needle is covered and then remove the syringe from the injection site



! Warning/Precaution: If the guard is not activated or only partially activated, discard the syringe without replacing the needle cover.



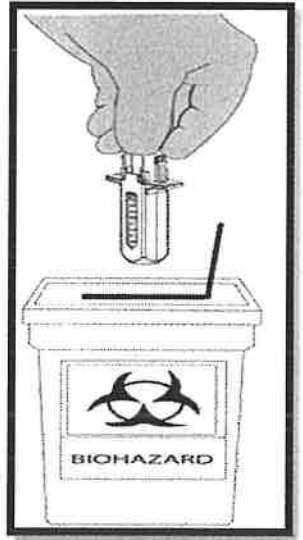
Healthcare professionals only
 The trade name of the medicine should be clearly recorded in the patient file.



Turn the plunger to move the label into a position where you can remove the syringe label.

Step 4: Finish

A. Dispose of the used medicine immediately in a Sharps container or as instructed by your healthcare provider.



Medicines should be disposed of in accordance with local requirements. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment. Keep the syringe and sharps disposal container out of sight and reach of children.

- ✗ Do not reuse the pre-filled syringe.
- ✗ Do not recycle pre-filled syringes or throw them away via household waste.

B. Examine the injection site.

If there is blood, press a cotton ball or gauze pad on your injection site. **Do not** rub the injection site. Apply a plaster if needed.



ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Grasustek 6 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 6 mg of pegfilgrastim* in 0.6 ml solution for injection. The concentration is 10 mg/ml based on protein**.

*Produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology followed by conjugation with polyethylene glycol (PEG).

** The concentration is 20 mg/ml if the PEG moiety is included.

The potency of this product should not be compared to the potency of another pegylated or non-pegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1.

Excipient(s) with known effect

Each pre-filled syringe contains 30 mg sorbitol (E 420) (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).

4.2 Posology and method of administration

Pegfilgrastim therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in oncology and/or haematology.

Posology

One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of pegfilgrastim is recommended for each chemotherapy cycle, given at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy.

Special populations

Paediatric population



The safety and efficacy of pegfilgrastim in children has not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no dosing recommendations can be made.

Patients with renal impairment

No dose change is recommended in patients with renal impairment, including those with end-stage renal disease.

Method of administration

Grasustek is injected subcutaneously. The injections should be given into the thigh, abdomen or upper arm.

For instructions on handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active ingredient or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and batch number of the administered product should be clearly recorded.

Limited clinical data suggest a comparable effect on time to recovery from severe neutropenia for pegfilgrastim to filgrastim in patients with *de novo* acute myeloid leukaemia (AML) (see section 5.1). However, the long-term effects of pegfilgrastim have not been established in AML; therefore, it should be used with caution in this patient population.

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) can promote growth of myeloid cells *in vitro* and similar effects may be seen on some non-myeloid cells *in vitro*.

The safety and efficacy of pegfilgrastim have not been investigated in patients with myelodysplastic syndrome, chronic myelogenous leukaemia, and in patients with secondary AML; therefore, it should not be used in such patients. Particular care should be taken to distinguish the diagnosis of blast transformation of chronic myeloid leukaemia from AML.

The safety and efficacy of pegfilgrastim administration in *de novo* AML patients aged < 55 years with cytogenetics t(15;17) have not been established.

The safety and efficacy of pegfilgrastim have not been investigated in patients receiving high-dose chemotherapy. This medicinal product should not be used to increase the dose of cytotoxic chemotherapy beyond established dose regimens.

Pulmonary adverse events

Pulmonary adverse reactions, in particular interstitial pneumonia, have been reported after G-CSF administration. Patients with a recent history of pulmonary infiltrates or pneumonia may be at higher risk (see section 4.8).

The onset of pulmonary signs such as cough, fever, and dyspnoea in association with radiological signs of pulmonary infiltrates, and deterioration in pulmonary function along with increased neutrophil count may be preliminary signs of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In such



circumstances, pegfilgrastim should be discontinued at the discretion of the doctor and the appropriate treatment given (see section 4.8).

Glomerulonephritis

Glomerulonephritis has been reported in patients receiving filgrastim and pegfilgrastim. Generally, events of glomerulonephritis resolved after dose reduction or discontinuation of filgrastim and pegfilgrastim. Urinalysis monitoring is recommended.

Capillary leak syndrome

Capillary leak syndrome has been reported after G-CSF administration and is characterised by hypotension, hypoalbuminaemia, oedema and haemoconcentration. Patients who develop symptoms of capillary leak syndrome should be closely monitored and receive standard symptomatic treatment, which may include the need for intensive care (see section 4.8).

Splenomegaly and splenic rupture

Generally asymptomatic cases of splenomegaly and cases of splenic rupture, including some fatal cases, have been reported following administration of pegfilgrastim (see section 4.8). Therefore, spleen size should be carefully monitored (e.g. clinical examination, ultrasound). A diagnosis of splenic rupture should be considered in patients reporting left upper abdominal pain or shoulder tip pain.

Thrombocytopenia and anaemia

Treatment with pegfilgrastim alone does not preclude thrombocytopenia and anaemia because full dose myelosuppressive chemotherapy is maintained on the prescribed schedule. Regular monitoring of platelet count and haematocrit is recommended. Special care should be taken when administering single or combination chemotherapeutic medicinal products which are known to cause severe thrombocytopenia.

Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in breast and lung cancer patients

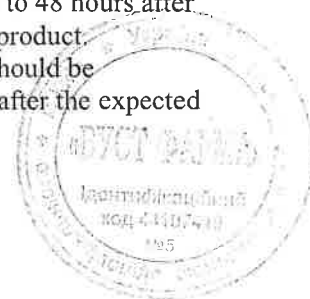
In the post-marketing observational study setting, pegfilgrastim in conjunction with chemotherapy and/or radiotherapy has been associated with development of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML) in breast and lung cancer patients (see section 4.8). Monitor breast and lung cancer patients for signs and symptoms of MDS/AML.

Sickle cell anaemia

Sickle cell crises have been associated with the use of pegfilgrastim in patients with sickle cell trait or sickle cell disease (see section 4.8). Therefore, doctors should use caution when prescribing pegfilgrastim in patients with sickle cell trait or sickle cell disease, should monitor appropriate clinical parameters and laboratory status and be attentive to the possible association of this medicinal product with splenic enlargement and vaso-occlusive crisis.

Leucocytosis

White blood cell (WBC) counts of $100 \times 10^9/L$ or greater have been observed in less than 1 % of patients receiving pegfilgrastim. No adverse events directly attributable to this degree of leucocytosis have been reported. Such elevation in white blood cells is transient, typically seen 24 to 48 hours after administration and is consistent with the pharmacodynamic effects of this medicinal product. Consistent with the clinical effects and the potential for leucocytosis, a WBC count should be performed at regular intervals during therapy. If leukocyte counts exceed $50 \times 10^9/L$ after the expected nadir, this medicinal product should be discontinued immediately.



Hypersensitivity

Hypersensitivity, including anaphylactic reactions, occurring during initial or subsequent treatment have been reported in patients treated with pegfilgrastim. Pegfilgrastim should be permanently discontinued in patients with clinically significant hypersensitivity. Pegfilgrastim should not be administered to patients with a history of hypersensitivity to pegfilgrastim or filgrastim. If a serious allergic reaction occurs, appropriate therapy should be administered, with close patient follow-up over several days.

Stevens-Johnson syndrome

Stevens-Johnson syndrome (SJS), which can be life-threatening or fatal, has been reported rarely in association with pegfilgrastim treatment. If the patient has developed SJS with the use of pegfilgrastim, treatment with pegfilgrastim must not be restarted in this patient at any time.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Rates of generation of antibodies against pegfilgrastim are generally low. Binding antibodies do occur as expected with all biologics; however, they have not been associated with neutralising activity at present.

Aortitis

Aortitis has been reported after G-CSF administration in healthy subjects and in cancer patients. The symptoms experienced included fever, abdominal pain, malaise, back pain and increased inflammatory markers (e.g. c-reactive protein and white blood cell count). In most cases aortitis was diagnosed by CT scan and generally resolved after discontinuation of G-CSF. See also section 4.8.

Other warnings

The safety and efficacy of pegfilgrastim for the mobilisation of blood progenitor cells in patients or healthy donors has not been adequately evaluated.

Increased haematopoietic activity of the bone marrow in response to growth factor therapy has been associated with transient positive bone imaging findings. This should be considered when interpreting bone-imaging results.

Excipients

Sorbitol

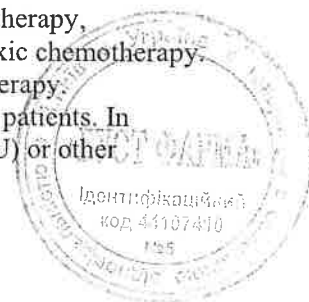
The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 6 mg dose, i.e. it is essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to the potential sensitivity of rapidly dividing myeloid cells to cytotoxic chemotherapy, pegfilgrastim should be administered at least 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy. In clinical trials, pegfilgrastim has been safely administered 14 days before chemotherapy. Concomitant use of pegfilgrastim with any chemotherapy has not been evaluated in patients. In animal models, concomitant administration of pegfilgrastim and 5-fluorouracil (5-FU) or other antimetabolites has been shown to potentiate myelosuppression.



Possible interactions with other haematopoietic growth factors and cytokines have not been specifically investigated in clinical trials.

The potential for interaction with lithium, which also promotes the release of neutrophils, has not been specifically investigated. There is no evidence that such an interaction would be harmful.

The safety and efficacy of Grasustek have not been evaluated in patients receiving chemotherapy associated with delayed myelosuppression e.g., nitrosoureas.

Specific interaction or metabolism studies have not been performed; however, clinical trials have not indicated an interaction of pegfilgrastim with any other medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data on the use of pegfilgrastim in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Grasustek is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There is insufficient information on the excretion of pegfilgrastim / metabolites in breast milk. Therefore a risk for new-borns/infants cannot be ruled out. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Grasustek therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Fertility

Pegfilgrastim did not affect reproductive performance or fertility in male or female rats at cumulative weekly doses approximately 6 to 9 times higher than the recommended human dose (based on body surface area) (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pegfilgrastim has no or a negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

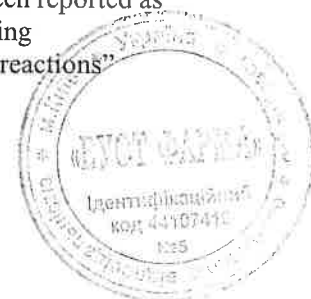
Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions were bone pain (very common $\geq 1/10$) and musculoskeletal pain (common $\geq 1/100$ to $< 1/10$). Bone pain was generally of mild to moderate severity, transient and could be controlled in most patients with standard analgesics.

Hypersensitivity-type reactions, including skin rash, urticaria, angioedema dyspnoea, erythema, flushing, and hypotension occurred on initial or subsequent treatment with pegfilgrastim (uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Serious allergic reactions, including anaphylaxis can occur in patients receiving pegfilgrastim (uncommon) (see section 4.4).

Capillary Leak Syndrome, which can be life-threatening if treatment is delayed, has been reported as uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) in cancer patients undergoing chemotherapy following administration of G-CSF; see section 4.4 and section "Description of selected adverse reactions" below.

Splenomegaly, generally asymptomatic, is uncommon.



Splenic rupture including some fatal cases is uncommonly reported following administration of pegfilgrastim (see section 4.4).

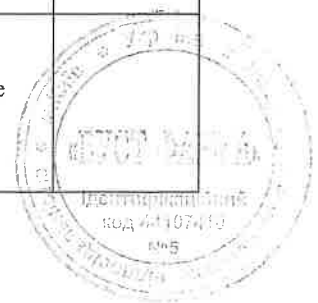
Uncommon pulmonary adverse reactions including interstitial pneumonia, pulmonary oedema, pulmonary infiltrates and pulmonary fibrosis have been reported. Uncommonly, cases have resulted in respiratory failure or ARDS, which may be fatal (see section 4.4).

Isolated cases of sickle cell crises have been reported in patients with sickle cell trait or sickle cell disease (uncommon in sickle cell patients) (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The data in the table below describe adverse reactions reported from clinical trials and spontaneous reporting. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing severity.

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Very rare (< 1/10,000)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			Myelodysplastic syndrome ¹ Acute myeloid leukaemia ¹		
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytopenia ¹ ; Leukocytosis ¹	Sickle cell anaemia with crisis ² ; Splenomegaly ² ; Splenic rupture ²		
Immune system Disorders			Hypersensitivity reactions; Anaphylaxis		
Metabolism and nutrition disorders			Elevations in uric acid		
Nervous system Disorders	Headache ¹				
Vascular Disorders			Capillary leak syndrome ¹	Aortitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Acute Respiratory Distress Syndrome ² ; Pulmonary adverse reactions (interstitial pneumonia, pulmonary oedema, pulmonary infiltrates and pulmonary fibrosis) Haemoptysis	Pulmonary haemorrhage	
Gastrointestinal disorders	Nausea ¹				
Skin and subcutaneous tissue disorders			Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) ^{1, 2} ; Cutaneous Vasculitis ^{1, 2}	Stevens-Johnson syndrome	



Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bone pain	Musculoskeletal pain (myalgia, arthralgia, pain in extremity, back pain, musculoskeletal pain, neck pain)			
Renal and urinary disorders			Glomerulonephritis ²		
General disorders and administration site conditions		Injection site pain ¹ Non-cardiac chest pain	Injection site Reactions ²		
Investigations			Elevations in lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase ¹ ; Transient elevations in LFTs for ALT or AST ¹		

¹ See section "Description of selected adverse reactions" below.

² This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance of pegfilgrastim but not observed in randomised, controlled clinical trials in adults. The frequency category was estimated from a statistical calculation based upon 1,576 patients receiving pegfilgrastim in nine randomised clinical trials.

Description of selected adverse reactions

Uncommon cases of Sweet's syndrome have been reported, although in some cases underlying haematological malignancies may play a role.

Uncommon events of cutaneous vasculitis have been reported in patients treated with pegfilgrastim. The mechanism of vasculitis in patients receiving pegfilgrastim is unknown.

Injection site reactions, including injection-site erythema (uncommon) as well as injection-site pain (common events) have occurred during initial or subsequent treatment with pegfilgrastim.

Common cases of leucocytosis (White Blood Count [WBC] > 100 × 10⁹/l) have been reported (see section 4.4).

Reversible, mild to moderate elevations in uric acid and alkaline phosphatase, with no associated clinical effects, were uncommon; reversible, mild to moderate elevations in lactate dehydrogenase, with no associated clinical effects, were uncommon in patients receiving pegfilgrastim following cytotoxic chemotherapy.

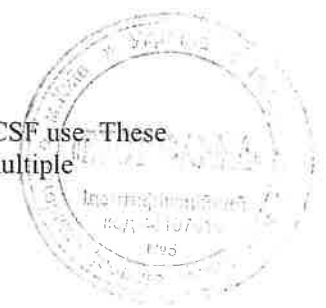
Nausea and headaches were very commonly observed in patients receiving chemotherapy.

Uncommon elevations in liver function tests (LFTs) for alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST), have been observed in patients after receiving pegfilgrastim following cytotoxic chemotherapy. These elevations are transient and return to baseline.

An increased risk of MDS/AML following treatment with pegfilgrastim in conjunction with chemotherapy and/or radiotherapy has been observed in an epidemiological study in breast and lung cancer patients (see section 4.4).

Common cases of thrombocytopenia have been reported.

Cases of capillary leak syndrome have been reported in the post marketing setting G-CSF use. These have generally occurred in patients with advanced malignant diseases, sepsis, taking multiple chemotherapy medicinal products or undergoing apheresis (see section 4.4).



Paediatric population

Experience in children is limited. A higher frequency of serious adverse reactions in younger children aged 0-5 years (92 %) has been observed compared to older children aged 6-11 and 12-21 years respectively (80 % and 67 %) and adults. The most common adverse reaction reported was bone pain (see sections 5.1 and 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses of 300 µg/kg have been administered subcutaneously to a limited number of healthy volunteers and patients with non-small cell lung cancer without serious adverse reactions. The adverse events were similar to those in subjects receiving lower doses of pegfilgrastim.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

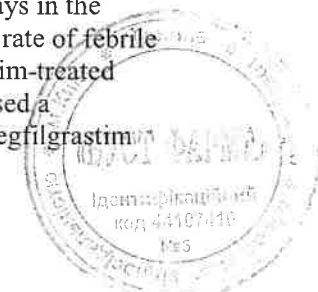
5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immunostimulants, colony stimulating factors; ATC Code: L03AA13.

Grasustek is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) is a glycoprotein, which regulates the production and release of neutrophils from the bone marrow. Pegfilgrastim is a covalent conjugate of recombinant human G-CSF (r-metHuG-CSF) with a single 20 kd polyethylene glycol (PEG) molecule. Pegfilgrastim is a sustained duration form of filgrastim due to decreased renal clearance. Pegfilgrastim and filgrastim have been shown to have identical modes of action, causing a marked increase in peripheral blood neutrophil counts within 24 hours, with minor increases in monocytes and/or lymphocytes. Similar to filgrastim, neutrophils produced in response to pegfilgrastim show normal or enhanced function as demonstrated by tests of chemotactic and phagocytic function. As with other haematopoietic growth factors, G-CSF has shown *in vitro* stimulating properties on human endothelial cells. G-CSF can promote growth of myeloid cells, including malignant cells, *in vitro* and similar effects may be seen on some non-myeloid cells *in vitro*.

In two randomised, double-blind, pivotal studies in patients with high risk stage II-IV breast cancer undergoing myelosuppressive chemotherapy consisting of doxorubicin and docetaxel, use of pegfilgrastim, as a single once per cycle dose, reduced the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia similarly to that observed with daily administrations of filgrastim (a median of 11 daily administrations). In the absence of growth factor support, this regimen has been reported to result in a mean duration of grade 4 neutropenia of 5 to 7 days, and a 30-40 % incidence of febrile neutropenia. In one study (n = 157), which used a 6 mg fixed dose of pegfilgrastim the mean duration of grade 4 neutropenia for the pegfilgrastim group was 1.8 days compared with 1.6 days in the filgrastim group (difference 0.23 days, 95 % CI -0.15, 0.63). Over the entire study, the rate of febrile neutropenia was 13 % of pegfilgrastim-treated patients compared with 20 % of filgrastim-treated patients (difference 7 %, 95 % CI of -19 %, 5 %). In a second study (n = 310), which used a weight-adjusted dose (100 µg /kg), the mean duration of grade 4 neutropenia for the pegfilgrastim



group was 1.7 days, compared with 1.8 days in the filgrastim group (difference 0.03 days, 95 % CI -0.36, 0.30).

The overall rate of febrile neutropenia was 9 % of patients treated with pegfilgrastim and 18 % of patients treated with filgrastim (difference 9 %, 95 % CI of -16.8 %, -1.1 %).

In a placebo-controlled, double-blind study in patients with breast cancer the effect of pegfilgrastim on the incidence of febrile neutropenia was evaluated following administration of a chemotherapy regimen associated with a febrile neutropenia rate of 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² every 3 weeks for 4 cycles). Nine hundred and twenty-eight patients were randomised to receive either a single dose of pegfilgrastim or placebo approximately 24 hours (day 2) after chemotherapy in each cycle. The incidence of febrile neutropenia was lower for patients randomised to receive pegfilgrastim compared with placebo (1% versus 17 %, p < 0.001). The incidence of hospitalisations and intravenous anti-infective use associated with a clinical diagnosis of febrile neutropenia was lower in the pegfilgrastim group compared with placebo (1 % versus 14 %, p < 0.001; and 2 % versus 10 %, p < 0.001).

A small (n = 83), phase II, randomised, double-blind study in patients receiving chemotherapy for *de novo* acute myeloid leukaemia compared pegfilgrastim (single dose of 6 mg) with filgrastim, administered during induction chemotherapy. Median time to recovery from severe neutropenia was estimated as 22 days in both treatment groups. Long-term outcome was not studied (see section 4.4).

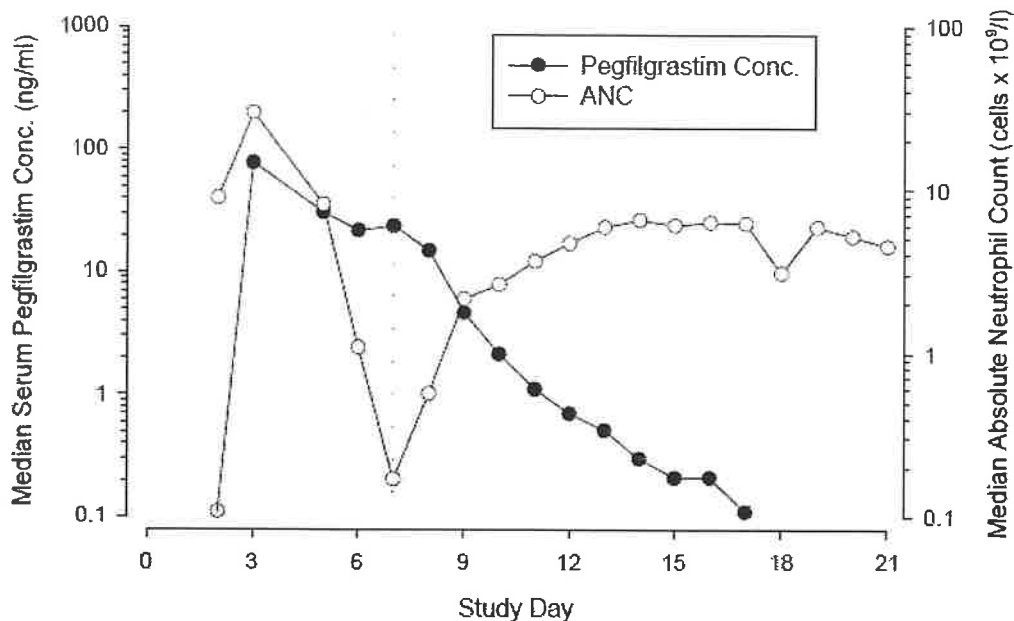
In a phase II (n = 37) multicentre, randomised, open-label study of paediatric sarcoma patients receiving 100 µg/kg pegfilgrastim following cycle 1 of vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide (VAdriaC/IE) chemotherapy, a longer duration of severe neutropenia (neutrophils < 0.5 × 10⁹/L) was observed in younger children aged 0-5 years (8.9 days) compared to older children aged 6-11 years and 12-21 years (6 days and 3.7 days, respectively) and adults. Additionally, a higher incidence of febrile neutropenia was observed in younger children aged 0-5 years (75 %) compared to older children aged 6-11 years and 12-21 years (70 % and 33 %, respectively) and adults (see sections 4.8 and 5.2).

5.2. Pharmacokinetic properties

After a single subcutaneous dose of pegfilgrastim, the peak serum concentration of pegfilgrastim occurs at 16 to 120 hours after dosing and serum concentrations of pegfilgrastim are maintained during the period of neutropenia after myelosuppressive chemotherapy. The elimination of pegfilgrastim is non-linear with respect to dose; serum clearance of pegfilgrastim decreases with increasing dose. Pegfilgrastim appears to be mainly eliminated by neutrophil mediated clearance, which becomes saturated at higher doses. Consistent with a self-regulating clearance mechanism, the serum concentration of pegfilgrastim declines rapidly at the onset of neutrophil recovery (see figure 1).



Figure 1. Profile of median pegfilgrastim serum concentration and absolute neutrophil count (ANC) in chemotherapy treated patients after a single 6 mg injection



Due to the neutrophil-mediated clearance mechanism, the pharmacokinetics of pegfilgrastim is not expected to be affected by renal or hepatic impairment. In an open label, single dose study (n = 31) various stages of renal impairment, including end-stage renal disease, had no impact on the pharmacokinetics of pegfilgrastim.

Elderly

Limited data suggest that the pharmacokinetics of pegfilgrastim in elderly subjects (> 65 years) is similar to that in adults.

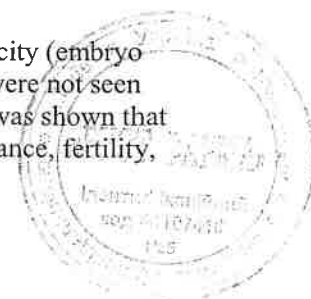
Paediatric population

The pharmacokinetics of pegfilgrastim were studied in 37 paediatric patients with sarcoma, who received 100 µg/kg pegfilgrastim after the completion of VAdriaC/IE chemotherapy. The youngest age group (0-5 years) had a higher mean exposure to pegfilgrastim (AUC) (± Standard Deviation) (47.9 ± 22.5 µg·hr/ml) than older children aged 6-11 years and 12-21 years (22.0 ± 13.1 µg·hr/ml and 29.3 ± 23.2 µg·hr/ml, respectively) (see section 5.1). With the exception of the youngest age group (0-5 years), the mean AUC in paediatric subjects appeared similar to that for adult patients with high-risk stage II-IV breast cancer and receiving 100 µg/kg pegfilgrastim after the completion of doxorubicin/docetaxel (see sections 4.8 and 5.1).

5.3. Preclinical safety data

Preclinical data from conventional studies of repeated dose toxicity revealed the expected pharmacological effects including increases in leukocyte count, myeloid hyperplasia in bone marrow, extramedullary haematopoiesis and splenic enlargement.

There were no adverse effects observed in offspring of pregnant rats given pegfilgrastim subcutaneously, but in rabbits pegfilgrastim has been shown to cause embryo/foetal toxicity (embryo loss) at cumulative doses approximately 4 times the recommended human dose, which were not seen when pregnant rabbits were exposed to the recommended human dose. In rat studies, it was shown that pegfilgrastim may cross the placenta. Studies in rats indicated that reproductive performance, fertility,



oestrous cycling, days between pairing and coitus, and intrauterine survival were unaffected by pegfilgrastim given subcutaneously. The relevance of these findings for humans is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

- Sodium acetate *
- Sorbitol (E420)
- Polysorbate 20
- Water for injections

*Sodium acetate is formed by titrating glacial acetic acid with sodium hydroxide.

6.2. Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products, particularly with sodium chloride solutions.

6.3. Shelf life

3 years.

6.4. Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).

Grasustek may be exposed to room temperature (not above 30 °C) for a maximum single period of up to 72 hours. Grasustek left at room temperature for more than 72 hours should be discarded.

Do not freeze. Accidental exposure to freezing temperatures for a single period of less than 24 hours does not adversely affect the stability of Grasustek.

Keep the container in the outer carton to protect from light.

6.5. Nature and contents of container

Pre-filled syringe (Type I glass), with a (butyl) rubber stopper and a stainless-steel needle with automatic needle guard. The needle has flexible, rigid needle shield.

Each pre-filled syringe contains 6 mg of pegfilgrastim in 0.6 ml of solution for injection.

Pack size of one pre-filled syringe with automatic needle guard (0.6 ml) and supplied in a dispensing pack containing one syringe.

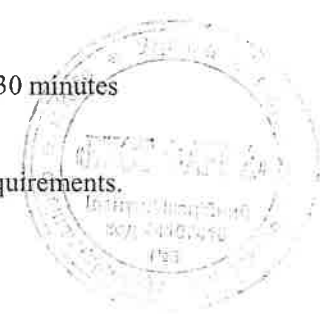
6.6. Special precautions for disposal and other handling

Before administration, Grasustek solution should be visually inspected for particulate matter. Only a solution that is clear and colourless should be injected.

Excessive shaking may aggregate pegfilgrastim, rendering it biologically inactive.

Allow the pre-filled syringe for manual administration to come to room temperature for 30 minutes before using the syringe.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.



7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1375/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 June 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

