

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grasustek 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim\* in 0,6 ml oplossing voor injectie. De concentratie is 10 mg/ml gebaseerd op eiwit alleen\*\*.

\*Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie gevolgd door conjugatie met polyethyleenglycol (PEG).

\*\* De concentratie is 20 mg/ml wanneer het PEG-gedeelte wordt meegerekend.

De sterkte van dit middel dient niet te worden vergeleken met de sterkte van andere gepegyleerde of niet-gepegyleerde eiwitten uit dezelfde therapeutische klasse. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol (E 420) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Grasustek is geïndiceerd voor het verkorten van de duur van neutropenie en het verlagen van de incidentie van febrile neutropenie bij volwassen patiënten die worden behandeld met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Therapie met pegfilgrastim dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in de oncologie en/of hematologie.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is één dosis van 6 mg (één voorgevulde spuit) pegfilgrastim per chemotherapiecycle, die ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie wordt toegediend.

#### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten met terminale nierziekte.

### Wijze van toediening

Grasustek wordt subcutaan geïnjecteerd. De injecties dienen te worden toegediend in de dij, buik of bovenarm.

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Beperkte klinische data suggereren dat het effect van pegfilgrastim op de tijd tot herstel van ernstige neutropenie bij patiënten met *de novo* acute myeloïde leukemie (AML) vergelijkbaar is met dat van filgrastim (zie rubriek 5.1). De langetermijneffecten van pegfilgrastim bij AML zijn echter niet vastgesteld. Daarom dient pegfilgrastim met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) kan de groei van myeloïde cellen *in vitro* bevorderen en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij bepaalde niet-myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire AML. Om die reden dient pegfilgrastim niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van AML.

De veiligheid en de werkzaamheid van toediening van pegfilgrastim bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met de cytogenetische afwijking t(15;17) zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten die worden behandeld met hooggedoseerde chemotherapie. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te laten stijgen tot boven de gangbare doseringsschema's.

#### Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en dyspneu in combinatie met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie in combinatie met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van

pegfilgrastim gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

### Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gemeld bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim toegediend kregen. In het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het staken van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

### Capillaire-lek-leksyndroom

Na toediening van G-CSF is melding gemaakt van het capillaire-lek-syndroom dat wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van het capillaire-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd en standaard symptomatische behandeling te krijgen, wat mogelijk inhoudt dat er moet worden overgegaan op intensieve zorg (zie rubriek 4.8).

### Splenomegalie en miltruptuur

Er zijn, in het algemeen asymptomatische, gevallen van splenomegalie en gevallen van miltruptuur gemeld, waaronder een aantal fatale gevallen, na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt zorgvuldig gecontroleerd te worden (bijv. door middel van klinisch onderzoek, echografie). Er dient rekening te worden gehouden met een mogelijke diagnose van miltruptuur bij patiënten die pijn rapporteren linksboven in de buik of in de schouderstreek.

### Trombocytopenie en anemie

Behandeling met alleen pegfilgrastim sluit trombocytopenie en anemie niet uit, omdat de volledige dosis myelosuppressieve chemotherapie van het voorgeschreven schema gehandhaafd blijft. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en het hematocrietgehalte wordt aanbevolen. Bijzondere zorgvuldigheid dient in acht te worden genomen wanneer er chemotherapeutische middelen als monotherapie of combinatietherapie worden toegediend die erom bekend staan ernstige trombocytopenie te veroorzaken.

### Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In een observationeel post-marketingonderzoek is pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie in verband gebracht met de ontwikkeling van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.8). Controleer long- en borstkanker patiënten op tekenen en symptomen van MDS/AML.

### Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze pegfilgrastim voorschrijven aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte, dienen ze de relevante klinische parameters en laboratoriumgegevens te controleren en alert te zijn op een mogelijk verband tussen dit geneesmiddel en een miltvergroting of vaso-occlusieve crisis.

### Leukocytose

Leukocytentellingen (WBC) van  $100 \times 10^9/l$  of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met pegfilgrastim werden behandeld. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct zijn toe te schrijven aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het aantal leukocyten is van voorbijgaande aard, treedt doorgaans 24 tot 48 uur na toediening op en is in overeenstemming met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Gezien de klinische effecten en de kans op leukocytose, dient er tijdens de behandeling regelmatig een WBC-telling te

worden uitgevoerd. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger wordt dan  $50 \times 10^9/l$ , dient het gebruik van dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, optredend na een eerste of volgende behandeling, is gemeld bij patiënten die zijn behandeld met pegfilgrastim. De behandeling met pegfilgrastim dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Pegfilgrastim mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor pegfilgrastim of filgrastim. Indien een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling gestart te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd dient te worden.

### Stevens-Johnson-syndroom

Het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is zelden gemeld in combinatie met behandeling met pegfilgrastim. Als bij de patiënt SJS is ontstaan tijdens het gebruik van pegfilgrastim, dient de behandeling met pegfilgrastim bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw te worden gestart.

### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een risico op immunogeniciteit. De snelheid waarmee antistoffen tegen pegfilgrastim worden gevormd, is doorgaans laag. Bindende antistoffen komen voor zoals te verwachten is bij alle biologicals; ze zijn tot nu toe echter niet in verband gebracht met een neutraliserende werking.

### Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en leukocytentelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

### Overige waarschuwingen

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren zijn niet voldoende onderzocht.

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op behandeling met groeifactoren is in verband gebracht met voorbijgaande positieve bevindingen op de botscan. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van de uitslag van een botscan.

### Hulpstoffen

#### Sorbitol

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, d.w.z. dat het in wezen “natriumvrij” is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient pegfilgrastim ten minste 24 uur na de toediening van de cytotoxische

chemotherapie te worden toegediend. In klinische onderzoeken is pegfilgrastim 14 dagen voor de chemotherapie veilig toegediend. Het gelijktijdig gebruik van pegfilgrastim met een chemotherapeutisch middel is niet beoordeeld bij patiënten. In diermodellen bleek gelijktijdige toediening van pegfilgrastim en 5-fluorouracil (5-FU) of andere metaboliëten de myelosuppressie te versterken.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokinen zijn niet specifiek onderzocht in klinische onderzoeken.

Het interactiepotentieel met lithium, dat eveneens het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is niet specifiek onderzocht. Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke interactie schadelijk zou zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Grasustek zijn niet onderzocht bij patiënten die chemotherapeutische middelen krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaken, zoals nitroso-ureumverbindingen.

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken of onderzoeken naar het metabolisme uitgevoerd. Klinische onderzoeken duiden echter niet op interacties tussen pegfilgrastim en andere geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Grasustek wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pegfilgrastim/metaboliëten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Grasustek moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Pegfilgrastim had geen effect op de voortplantingsfunctie of vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 6 tot 9 keer hoger waren dan de aanbevolen humane dosis (gebaseerd op lichaamsoppervlak) (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pegfilgrastim heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren botpijn (zeer vaak  $\geq 1/10$ ) en skeletspierstelselpijn (vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). De botpijn was gewoonlijk licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. Bij de meeste patiënten kon de botpijn met gangbare pijnstillers onder controle worden gebracht.

Overgevoelighedsreacties, waaronder huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu, erytheem, overmatig blozen en hypotensie deden zich voor na een eerste of volgende behandeling met pegfilgrastim (soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden bij patiënten die pegfilgrastim krijgen (soms) (zie rubriek 4.4).

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is gemeld met de frequentie ‘soms’ ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergingen na toediening van G-CSF; zie rubriek 4.4 en de rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” hieronder.

Splenomegalie, doorgaans symptomatisch, komt soms voor.

Miltruptuur, waaronder enkele fatale gevallen, is soms gemeld na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4).

Soms voorkomende pulmonale bijwerkingen zijn gemeld, waaronder interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose. Soms hebben deze gevallen geleid tot respiratoir falen of ARDS, waarvan de afloop fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises zijn gemeld bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (komen soms voor bij sikkelcelpatiënten) (zie rubriek 4.4).

#### Tabel met bijwerkingen

De gegevens in de tabel hieronder beschrijven bijwerkingen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>			Myelodysplastisch syndroom <sup>1</sup> Acute myeloïde leukemie <sup>1</sup>		
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Trombocytopenie <sup>1</sup> ; Leukocytose <sup>1</sup>	Sikkelcelanemie met crisis <sup>2 2</sup> ; Splenomegalie <sup>2</sup> ; Miltruptuur <sup>2</sup>		
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoelighedsreacties; Anafylaxie		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Verhoogd urinezuur		
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>1</sup>				
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>			Capillaire-lek-syndroom <sup>1</sup>	Aortitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-</b>			Acute respiratory distress syndrome <sup>2</sup> ; Pulmonale	Longbloeding	

<b>aandoeningen</b>			bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose) Hemoptoë		
<b>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid <sup>1</sup>				
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>			Sweetsyndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) <sup>1,2</sup> ; Cutane vasculitis <sup>1,2</sup>	Stevens- Johnson- syndroom	
<b>Skeletspierweefsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>	Botpijn	Skeletspierweefsel- pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn)			
<b>Nier- en urine­wegaandoeningen</b>			Glomerulonefritis <sup>2</sup>		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> Niet-cardiale pijn op de borst	Injectieplaats- reacties <sup>2</sup>		
<b>Onderzoeken</b>			Verhoogd lactaat- dehydrogenase en verhoogde alkalische fosfatase <sup>1</sup> Voorbijgaande verhogingen in leverfunctietesten van ALAT of ASAT <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Zie de rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” hieronder.

<sup>2</sup> Deze bijwerking werd geconstateerd in de postmarketing surveillance van pegfilgrastim, maar werd niet waargenomen in gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. De frequentie­categorie werd geschat op grond van een statistische berekening gebaseerd op 1.576 patiënten die pegfilgrastim kregen in negen gerandomiseerde klinische onderzoeken.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevallen van Sweetsyndroom zijn gemeld met de frequentie ‘soms’, al kunnen in sommige gevallen onderliggende hematologische maligniteiten een rol spelen.

Cutane vasculitis is soms gemeld bij met pegfilgrastim behandelde patiënten. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die pegfilgrastim krijgen, is niet bekend.

Reacties op de injectieplaats, waaronder erytheem op de injectieplaats (soms) en pijn op de injectieplaats (vaak) zijn opgetreden na een eerste of volgende behandeling met pegfilgrastim.

Vaak voorkomende gevallen van leukocytose (leukocytenceltelling [WBC]  $>100 \times 10^9/l$ ) zijn gemeld (zie rubriek 4.4).



Reversibele, lichte tot matige stijgingen van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder daarmee verband houdende klinische effecten, kwamen soms voor; reversibele, lichte tot matige stijgingen van lactaatdehydrogenase, zonder daarmee verband houdende klinische effecten, kwamen soms voor bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie.

Misselijkheid en hoofdpijn werden zeer vaak waargenomen bij patiënten die werden behandeld met chemotherapie.

Soms optredende verhogingen in leverfunctietesten (LFT's) van ALAT (alanineaminotransferase) of ASAT (aspartaataminotransferase) werden waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen waren voorbijgaand van aard waarbij de waarden weer terugkeerden naar de aanvangswaarden.

Een verhoogd risico op MDS/AML na behandeling met pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie is waargenomen in een epidemiologisch onderzoek bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4,4).

Trombocytopenie werd vaak gerapporteerd.

Er zijn gevallen van capillaire-lek-syndroom gemeld na het op de markt komen bij gebruik van een G-CSF. In het algemeen deed dit syndroom zich voor bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen of sepsis, patiënten die meerdere chemotherapeutica kregen of een afereze ondergingen (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Er is een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen waargenomen bij jongere kinderen in de leeftijd van 0 tot en met 5 jaar (92%) dan bij oudere kinderen in de leeftijd van respectievelijk 6 tot en met 11 jaar en 12 tot en met 21 jaar (80% en 67%) en bij volwassenen. De vaakst gemelde bijwerking was botpijn (zie rubriek 5.1 en 5.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn enkelvoudige doses van 300 µg/kg subcutaan toegediend aan een beperkt aantal gezonde vrijwilligers en patiënten met niet-kleincellige longkanker zonder dat er ernstige bijwerkingen werden waargenomen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij patiënten die lagere doses pegfilgrastim kregen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren; ATC-code: L03AA13.

Grasustek is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Humane granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne, die de productie en afgifte van neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinante humane G-CSF (r-metHuG-CSF) met een enkele 20 kd polyethyleenglycol (PEG)-molecuul. Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met geringe stijgingen van het aantal monocyt en/of lymfocyten. Net als bij filgrastim vertonen de neutrofielen die als reactie op pegfilgrastim zijn geproduceerd, een normale of verbeterde werking, zoals aangetoond met behulp van chemotactische en fagocytische functietesten. Net als andere hematopoëtische groeifactoren vertoont G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen. G-CSF kan de groei van myeloïde cellen, waaronder maligne cellen, *in vitro* bevorderen en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij bepaalde niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde hoofdonderzoeken bij patiënten met hoog-risico stadium II-IV-borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, één keer per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie in dezelfde mate als bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Zonder ondersteuning van groeifactoren bleek dit regime te leiden tot een gemiddelde duur van de graad 4-neutropenie van 5 tot 7 dagen, en een incidentie van febrile neutropenie van 30-40%. In één onderzoek (n=157) waarin een vaste dosis pegfilgrastim van 6 mg werd gebruikt, bedroeg de gemiddelde duur van de graad 4-neutropenie voor de pegfilgrastim-groep 1,8 dagen in vergelijking met 1,6 dagen in de filgrastim-groep (verschil 0,23 dagen, 95% BI-0,15; 0,63). Door het gehele onderzoek heen bedroeg het percentage patiënten met febrile neutropenie 13% van de met pegfilgrastim behandelde patiënten vergeleken met 20% van de met filgrastim behandelde patiënten (verschil 7%, 95% BI-19%; 5%). In een tweede onderzoek (n=310) waarin een gewichtsgecorrigeerde dosis (100 µg /kg) werd gebruikt, bedroeg de gemiddelde duur van de graad 4-neutropenie voor de pegfilgrastim-groep 1,7 dagen in vergelijking met 1,8 dagen in de filgrastim-groep (verschil 0,03 dagen, 95% BI-0,36; 0,30).

Het totale percentage febrile neutropenie was 9% van de patiënten die waren behandeld met pegfilgrastim en 18% van de patiënten die waren behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95% BI-16,8%; 1,1%).

In een placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febrile neutropenie geëvalueerd na toediening van een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een percentage febrile neutropenie van 10-20% (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd naar één dosis pegfilgrastim of placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febrile neutropenie was lager in de groep patiënten die pegfilgrastim had gekregen dan in de placebogroep (1% versus 17%, p <0,001). De incidentie van ziekenhuisopnamen en het gebruik van intraveneuze, anti-infectieuze middelen in verband met een klinische diagnose van febrile neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1% versus 14%, p <0,001; en 2% versus 10%, p <0,001).

In een klein (n=83), gerandomiseerd, dubbelblind fase II-onderzoek bij patiënten die chemotherapie kregen voor *de novo* acute myeloïde leukemie, werd pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) vergeleken met filgrastim, toegediend tijdens inductietherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd in beide behandelgroepen geschat op 22 dagen. De uitkomst op lange termijn werd niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

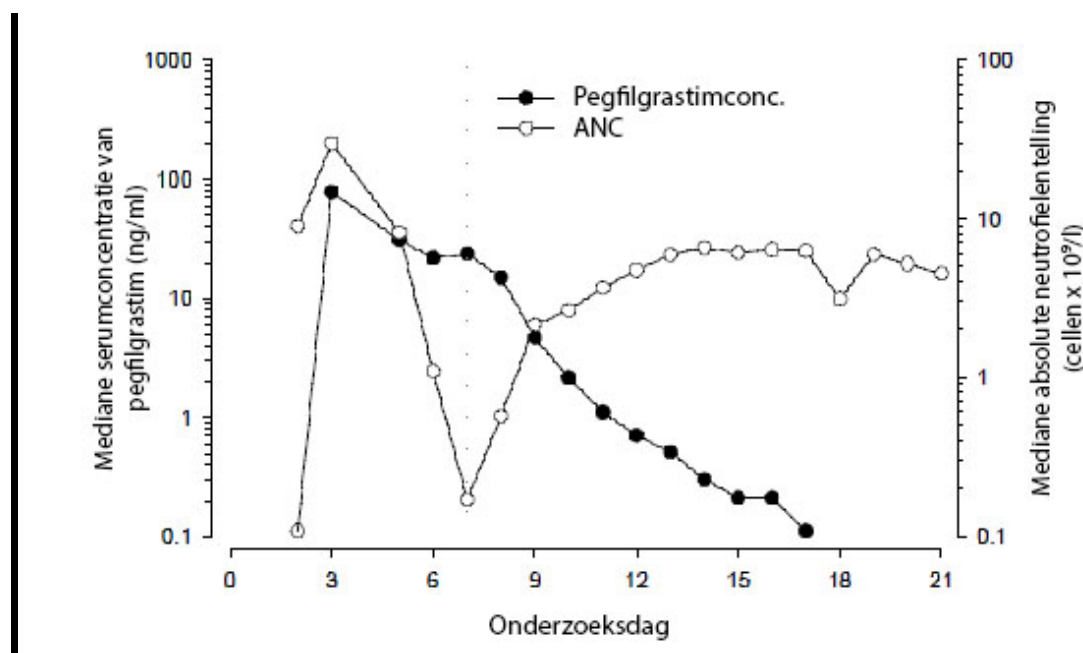
In een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label fase II-onderzoek (n=37) bij pediatrische patiënten met een sarcoom die 100 µg/kg pegfilgrastim kregen na 1 cyclus chemotherapie met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen <0,5 × 10<sup>9</sup> / l) waargenomen bij jongere kinderen in de leeftijd van 0 tot en met 5 jaar (8,9 dagen) in vergelijking met oudere kinderen in de leeftijd van respectievelijk 6 tot en met 11 jaar en 12 tot en met 21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Bovendien werd een

hogere incidentie febrile neutropenie waargenomen bij jongere kinderen in de leeftijd van 0 tot en met 5 jaar (75%) in vergelijking met oudere kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar en 12 tot en met 21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na een enkelvoudige subcutane dosis pegfilgrastim wordt de piekserumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt en de serumconcentraties van pegfilgrastim blijven gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie na myelosuppressieve chemotherapie. De eliminatie van pegfilgrastim is niet-lineair met betrekking tot de dosis; de serumklaring van pegfilgrastim neemt af naarmate de dosis toeneemt. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofielen gemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere doses. In overeenstemming met een zelfregulerend klaringmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen zich begint te herstellen (zie figuur 1).

**Figuur 1. Profiel van de mediane serumconcentratie van pegfilgrastim en het absolute neutrofielenaantal (ANC) bij met chemotherapie behandelde patiënten na één enkele injectie van 6 mg**



Vanwege het door neutrofielen gemedieerde klaringmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim wordt beïnvloed door een verminderde nier- of leverfunctie. In een open-labelonderzoek (n=31) met een enkelvoudige dosis hadden diverse stadia van een verminderde nierfunctie, waaronder terminale nierziekte, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

### Ouderen

Beperkte gegevens wijzen erop dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij oudere patiënten (>65 jaar) gelijk is aan die bij volwassenen.

## Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pegfilgrastim is onderzocht bij 37 pediatrische patiënten met sarcoom die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) ( $\pm$  standaarddeviatie) ( $47,9 \pm 22,5$  µg·uur/ml) dan de oudere kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk  $22,0 \pm 13,1$  µg·uur/ml en  $29,3 \pm 23,2$  µg·uur/ml) (zie rubriek 5.1). Met uitzondering van de jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) bleek de gemiddelde AUC bij pediatrische patiënten gelijk te zijn aan die van volwassen patiënten met hoog-risico stadium II-IV-borstkanker die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na behandeling met doxorubicine/docetaxel (zie rubriek 4.8 en 5.1).

### **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering toonden de verwachte farmacologische effecten, waaronder toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die tijdens de dracht subcutaan pegfilgrastim toegediend hadden gekregen. Bij konijnen werd echter aangetoond dat pegfilgrastim bij cumulatieve doses van ongeveer 4 keer de aanbevolen humane dosis, embryonale/foetale toxiciteit (embryooverlies) veroorzaakte. Een dergelijke toxiciteit werd niet waargenomen bij drachtige konijnen die aan de aanbevolen humane dosis werden blootgesteld. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsfunctie, de vruchtbaarheid, de oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus en de intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat\*  
Sorbitol (E 420)  
Polysorbaat 20  
Water voor injecties

\*Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijnzuur met natriumhydroxide.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met name niet met natriumchlorideoplossingen.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Grasustek mag eenmalig maximaal 72 uur worden blootgesteld aan kamertemperatuur (niet boven 30°C). Als Grasustek langer dan 72 uur bij kamertemperatuur is bewaard, dient het te worden weggegooid.

Niet in de vriezer bewaren. Incidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende een eenmalige periode van minder dan 24 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Grasustek.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Voorgevulde spuit (Type I-glas) met een (butyl)rubberen stop en een roestvrijstalen naald met automatische naaldbeschermer. De naald heeft een flexibele, harde naaldbescherming.

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing voor injectie. Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer (0,6 ml) en geleverd in een verpakking met daarin één spuit.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor toediening dient de Grasustek-oplossing visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes. De oplossing mag alleen worden geïnjecteerd als deze helder en kleurloos is.

Door krachtig schudden kan pegfilgrastim neerslaan waardoor het biologisch inactief wordt.

Laat de voorgevulde spuit voor handmatige toediening 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u de spuit gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1375/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANTE(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13  
24941 Flensburg  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR SPIJT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grasustek 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
pegfilgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Sorbitol (E 420), polysorbaat 20, natriumacetaat, water voor injecties.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer (0,6 ml).

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**Belangrijk:** lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Vermijd krachtig schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

EU/1/19/1375/001

**13. Partijnummer**

Lot

**14. Algemene indeling voor de aflevering**

**15. Instructies voor gebruik**

**16. Informatie in Braille**

Grasustek 6 mg

**17. Uniek identificatiekenmerk - 2D Matrixcode**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET INJECTIESPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grasustek 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
pegfilgrastim

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Juta Pharma GmbH

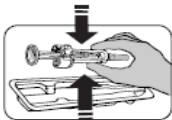
**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**Belangrijk:** lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIESPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Grasustek 6 mg  
pegfilgrastim  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,6 ml

**6. OVERIGE**

Juta Pharma GmbH

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Grasustek 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit** pegfilgrastim

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Grasustek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Grasustek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Grasustek is bedoeld voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Grasustek bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim is een eiwit dat door middel van biotechnologie geproduceerd wordt in bacteriën genaamd *E. coli*. Het behoort tot een groep eiwitten die ‘cytokinen’ worden genoemd en het lijkt sterk op een natuurlijk eiwit (granulocyt-koloniestimulerende factor) dat door uw eigen lichaam wordt aangemaakt.

Grasustek wordt gebruikt om de duur van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het optreden van febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te verminderen. Deze neutropenie en febriele neutropenie kunnen het gevolg zijn van het gebruik van cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snelgroeiende cellen vernietigen). Witte bloedcellen zijn belangrijk aangezien zij uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor de effecten van chemotherapie waardoor het aantal witte bloedcellen in uw lichaam kan afnemen. Als het aantal witte bloedcellen daalt tot een laag niveau, blijven er mogelijk niet genoeg witte bloedcellen in uw lichaam over om bacteriën te bestrijden en kunt u een verhoogd risico op infecties lopen.

Uw arts heeft u Grasustek voorgeschreven om uw beenmerg (het deel van het bot dat bloedcellen aanmaakt) te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken die uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor pegfilgrastim, filgrastim, van *E. coli* afgeleide eiwitten of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, moeite met ademen, een opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en gedeelten van de huid die jeuken.
- als u last heeft van hoesten, koorts en moeite heeft met ademen. Dit kan een verschijnsel zijn van acuut ademhalingsnoodsyndroom (ARDS).
- als u één van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
  - zwelling of opgeblazenheid mogelijk als gevolg van minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die “capillaire-lek-syndroom” wordt genoemd waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt (zie rubriek 4).
- als u pijn krijgt linksboven in uw buik of in de schouderstreek. Dit kan een verschijnsel zijn van een probleem met uw milt (een vergrote milt).
- als u kortgeleden een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) of een afwijkende uitslag van een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad.
- als u weet dat er sprake is van veranderde bloedwaarden (bijvoorbeeld een toename van het aantal witte bloedcellen of te weinig rode bloedcellen) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed stolt (trombocytopenie). Uw arts zal u extra willen controleren.
- als u sikkelcelanemie heeft. Uw arts zal uw aandoening extra willen controleren.
- als u borst- of longkanker heeft. In combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie kan Grasustek uw risico verhogen op een precancereuze bloedaandoening die myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt genoemd of op een bloedkanker die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Symptomen hiervan zijn onder andere vermoeidheid, koorts en gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen
- als u plotselinge verschijnselen van allergie heeft, zoals huiduitslag of galbulten op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen verschijnselen van een ernstige allergische reactie zijn.
- als u symptomen heeft van Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Uw arts zal uw bloed en urine regelmatig controleren aangezien Grasustek de filtertjes in uw nieren kan beschadigen (glomerulonefritis).

Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld in combinatie met het gebruik van Grasustek. Stop het gebruik van Grasustek en zoek onmiddellijk medische hulp als u klachten opmerkt zoals beschreven in rubriek 4.

U moet met uw arts praten over het risico dat u loopt op het krijgen van bloedkanker. Als u een vorm van bloedkanker ontwikkelt of een groot risico loopt een vorm van bloedkanker te ontwikkelen, mag u Grasustek niet gebruiken, tenzij uw arts u heeft verteld dat u het middel toch moet gebruiken.

#### **Verlies van het effect van pegfilgrastim**

Als u merkt dat de behandeling met pegfilgrastim geen effect meer heeft of het eerdere effect niet wordt vastgehouden, zal uw arts onderzoeken hoe dit komt en onder andere kijken of u antistoffen heeft ontwikkeld waardoor pegfilgrastim niet goed meer werkt.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Grasustek nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.



### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken. Grasustek is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is vooral belangrijk dat u uw arts op de hoogte stelt als u:

- zwanger bent of borstvoeding geeft;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent zwanger te worden.

Als u tijdens de behandeling met Grasustek zwanger wordt, vertel dat dan aan uw arts.

Tenzij uw arts u andere instructies geeft, moet u stoppen met de borstvoeding als u Grasustek gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Grasustek heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **Grasustek bevat sorbitol (E 420) en natrium**

Dit geneesmiddel bevat 30 mg sorbitol per dosis van 6 mg, wat overeenkomt met 50 mg/ml.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg met behulp van een voorgevulde spuit. Deze injectie moet ten minste 24 uur na uw laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke cyclus chemotherapie worden toegediend.

### **Grasustek zelf injecteren**

Uw arts kan besluiten dat het handiger voor u is als u Grasustek zelf injecteert. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u uzelf kunt injecteren. Probeer uzelf niet te injecteren als u niet is uitgelegd hoe het moet.

Lees voor verdere instructies over hoe u uzelf kunt injecteren met Grasustek de rubriek aan het einde van deze bijsluiter.

Grasustek niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan aantasten.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Grasustek heeft gebruikt dan u zou mogen, moet u contact opnemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Bent u vergeten dit middel te injecteren?**

Als u een dosis Grasustek bent vergeten, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van één van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan:

- zwelling of opgeblazenheid mogelijk als gevolg van minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze klachten ontwikkelen zich in het algemeen snel.

Dit kunnen klachten zijn van een soms voorkomende (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten) aandoening genaamd “capillaire-lek-syndroom” waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Als er sprake is van dit syndroom, is direct medische hulp nodig.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Botpijn. Uw arts zal u vertellen wat u kunt innemen om de botpijn te verlichten.
- Misselijkheid en hoofdpijn.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Pijn op de injectieplaats.
- Pijn over het gehele lichaam en pijn in de gewrichten en spieren.
- Er kunnen veranderingen optreden in uw bloedwaarden, maar deze zullen gedetecteerd worden tijdens routinematig bloedonderzoek. Er kan een korte periode sprake zijn van een hoog aantal witte bloedcellen. Het aantal bloedplaatjes kan dalen wat blauwe plekken tot gevolg kan hebben.

**Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)**

- Allergieachtige reacties, waaronder roodheid en overmatig blozen, huiduitslag en verheven gebieden op de huid die jeuken.
- Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, moeite met ademen, zwelling van het gezicht).
- Vergrote milt.
- Miltruuptuur. Sommige gevallen van miltruuptuur hadden een fatale afloop. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts als u pijn voelt in de linker bovenbuik of linkerschouder, omdat dit kan wijzen op een probleem met uw milt.
- Ademhalingsproblemen. Vertel het aan uw arts als u hoest of moeite heeft met ademen.
- Het Sweetsyndroom (paarsrode, verheven, pijnlijke plekken op de ledematen en soms op het gezicht en in de nek, met koorts) is voorgekomen, maar hierbij kunnen ook andere factoren een rol spelen.
- Cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- Schade aan de filtertjes in uw nieren (glomerulonefritis).
- Roodheid op de injectieplaats.
- Ophoesten van bloed (hemoptoë)
- bloedaandoeningen (myelodysplastisch syndroom [MDS] of acute myeloïde leukemie [AML]).

**Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)**

- Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- Longbloedingen
- Het Stevens-Johnson-syndroom, dat kan optreden als rode schietschijfachtige of ringvormige plekken, vaak met blaren op de romp, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Stop het gebruik van Grasustek als u deze klachten ontwikkelt en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek medische hulp. Zie ook rubriek 2.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

U mag Grasustek uit de koelkast halen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30°C) gedurende een periode van maximaal 3 dagen. Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30°C) is gekomen, moet de spuit binnen 3 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.

Niet in de vriezer bewaren. Grasustek mag nog steeds worden gebruikt als het per ongeluk eenmalig gedurende maximaal 24 uur ingevroren is geweest.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E 420), polysorbaat 20 en water voor injecties (zie rubriek 2).

### **Hoe ziet Grasustek eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Grasustek is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (6 mg/0,6 ml).

Elke verpakking bevat 1 glazen voorgevulde spuit met een daarop bevestigde roestvrijstalen naald en naalddop. De spuiten worden geleverd met een automatische naaldbeschermer.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Ελλάδα**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
86, Bulgaria Blvd.  
Sofia 1680, Bulgaria  
Тел: + 359 24417136

**Hrvatska**

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

**Ísland**

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

**Magyarország**

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

**Polska**

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

**România**

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

**Österreich**

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

**Česká republika**

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

**Slovenská republika**

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

**Eesti**

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

**Deutschland**

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

**Italia**

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

**Sverige, Danmark, Norge**

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

**Suomi/Finland**

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

**Lietuva**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**België / Belgique / Belgien, España, Ireland,  
Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta,  
Nederland, Portugal, United Kingdom  
(Northern Ireland)**

Juta Pharma GmbH  
Tel: +49(0)461995799-0

**France**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

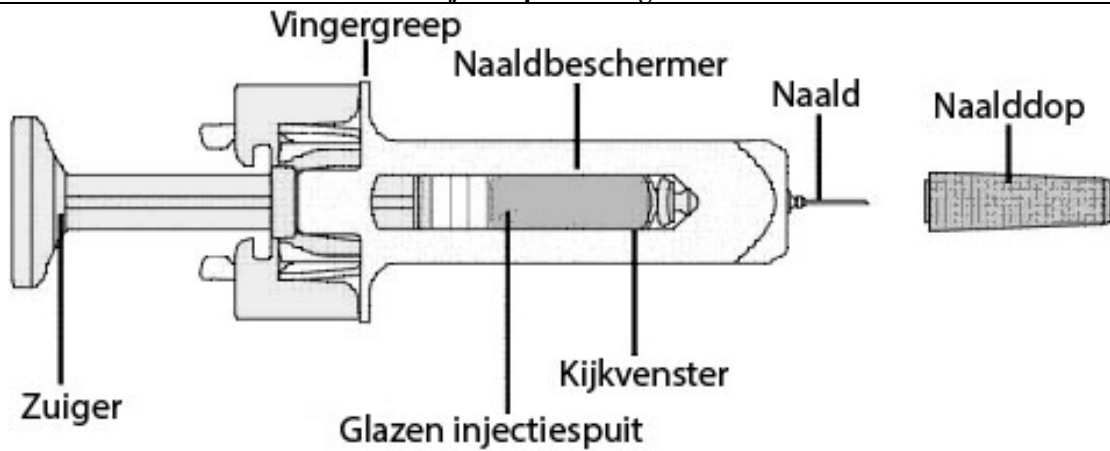
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

**Aanwijzingen voor gebruik:**

**Verklaring van de onderdelen**

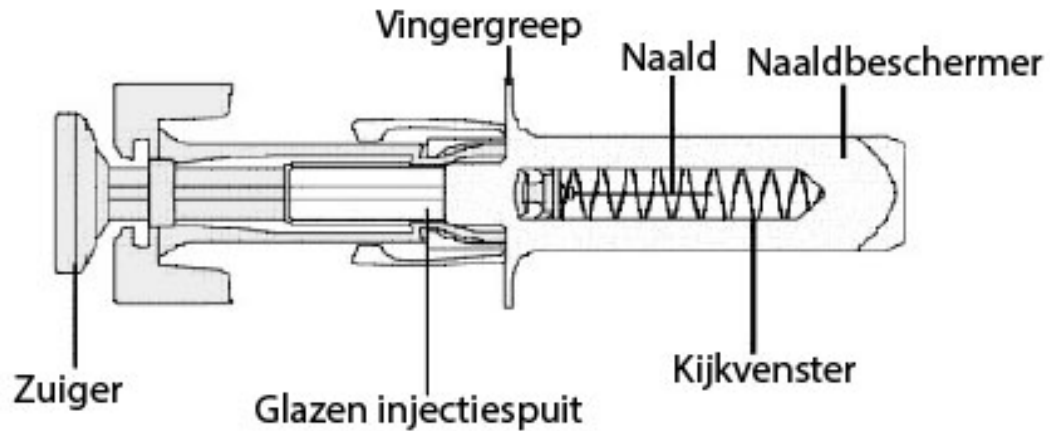
**Injectiespuit vóór gebruik**

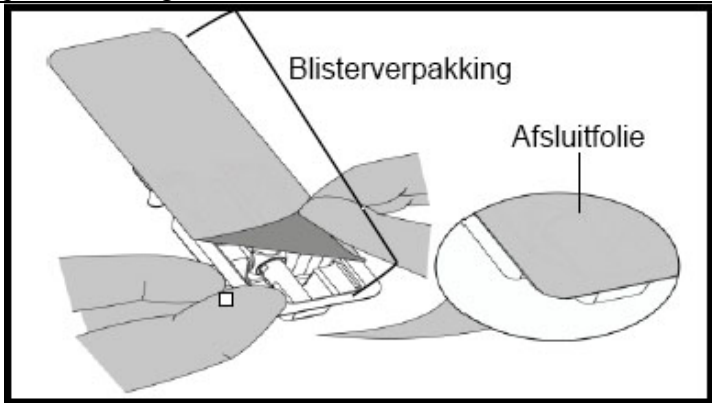


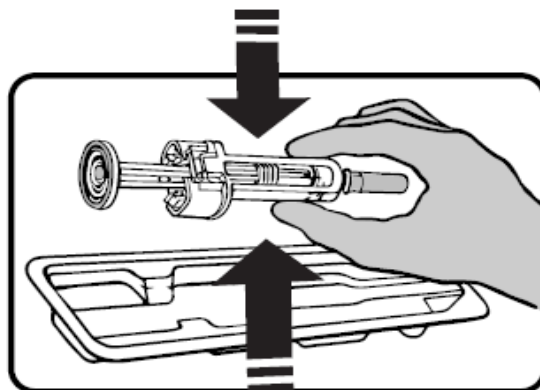
**. Let op:** Vermijd contact met de zuiger en naald tijdens de voorbereiding van de spuit. Het veiligheidsmechanisme wordt normaal gesproken geactiveerd door druk van de zuiger op de spuit.

**Injectiespuit na gebruik**

(Naaldbeschermer is geactiveerd en bedekt de naald)



<b>Belangrijk</b>	
<p><b>Lees deze belangrijke informatie voordat u een Grasustek voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer gaat gebruiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het is belangrijk dat u uzelf niet probeert te injecteren voordat uw arts of een andere zorgverlener u heeft uitgelegd hoe dit moet.</li> <li>• Grasustek wordt toegediend als een injectie in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie).</li> <li>✗ Verwijder de grijze naalddop van de voorgevulde spuit <b>niet</b> voordat u klaar bent om te injecteren.</li> <li>✗ Gebruik de voorgevulde spuit <b>niet</b> als deze op een hard oppervlak is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en neem contact op met uw arts of een andere zorgverlener.</li> <li>✗ Probeer <b>niet</b> om de voorgevulde spuit te activeren voordat u de injectie gaat toedienen.</li> <li>✗ Probeer <b>niet</b> om de doorzichtige naaldbeschermer van de voorgevulde spuit af te halen.</li> <li>✗ Probeer <b>niet</b> om het afneembare etiket op de cilinder van de voorgevulde spuit te verwijderen voordat u de injectie toedient.</li> </ul> <p>Neem contact op met uw arts of andere zorgverlener als u nog vragen heeft.</p>	
<b>Stap 1: De voorbereiding</b>	
A.	<p>Haal de tray met de voorgevulde spuit uit de verpakking en leg de benodigdheden voor uw injectie klaar: alcoholdoekjes, een watje of gaasje, een pleister en een container voor scherpe voorwerpen (niet inbegrepen).</p> <p>Laat de voorgevulde spuit gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Was uw handen grondig met water en zeep.</p> <p>Leg de nieuwe voorgevulde spuit en de andere benodigdheden op een schoon en goed verlicht oppervlak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Probeer <b>niet</b> om de spuit door middel van een warmtebron, zoals heet water of een magnetron, op te warmen.</li> <li>✗ De voorgevulde spuit <b>niet</b> blootstellen aan direct zonlicht.</li> <li>✗ De voorgevulde spuit <b>niet</b> schudden.</li> </ul> <p><b>Voorgevulde spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen houden.</b></p>
B.	<p>Waarschuwing/voorzorg: Controleer of er geen losse onderdelen of vloeistof in de verpakking zitten. In geval van twijfel opent u deze verpakking NIET en neemt u in plaats daarvan een andere voorgevulde spuit.</p> <p>Open de blisterverpakking door de afsluitfolie helemaal los te trekken, zoals op de afbeelding te zien is.</p>
	
C.	<p>Waarschuwing/voorzorg: Pak het product NIET vast bij de zuiger of de naalddop.</p> <p><b>Haal de voorgevulde spuit uit de blisterverpakking zoals op de afbeelding te zien is.</b></p>



D. **Controleer de inhoud van de spuit via het kijkvenster van de voorgevulde spuit.**

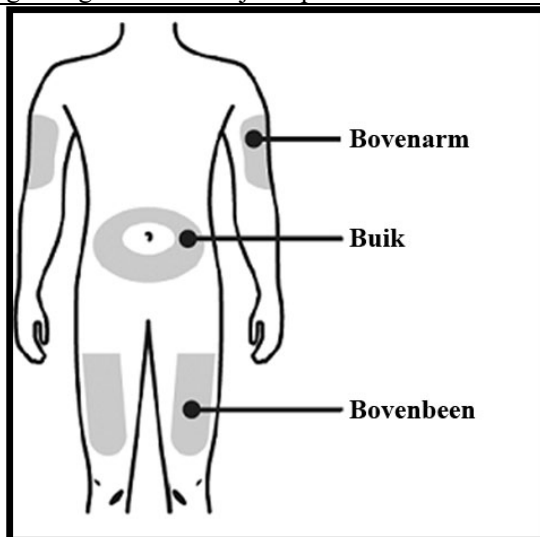
Gebruik de voorgevulde spuit **NIET** als:

- Het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn.
- Er een onderdeel gebarsten of gebroken lijkt te zijn.
- De grijze naalddop ontbreekt of niet goed vastzit.
- De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket is verstreken tot na de laatste dag van de genoemde maand.

Neem in alle bovengenoemde gevallen contact op met uw arts of een andere zorgverlener.

### **Stap 2: U klaarmaken voor de injectie**

A. Was uw handen grondig. Bereid de injectieplaats voor en maak deze schoon.



U kunt de injectie toedienen op:

- De bovenzijde van het dijbeen
- De buik, echter niet binnen 5 cm rond de navel.
- De buitenzijde van de bovenarm (alleen als iemand anders de injectie toedient).

Maak de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid opdrogen.



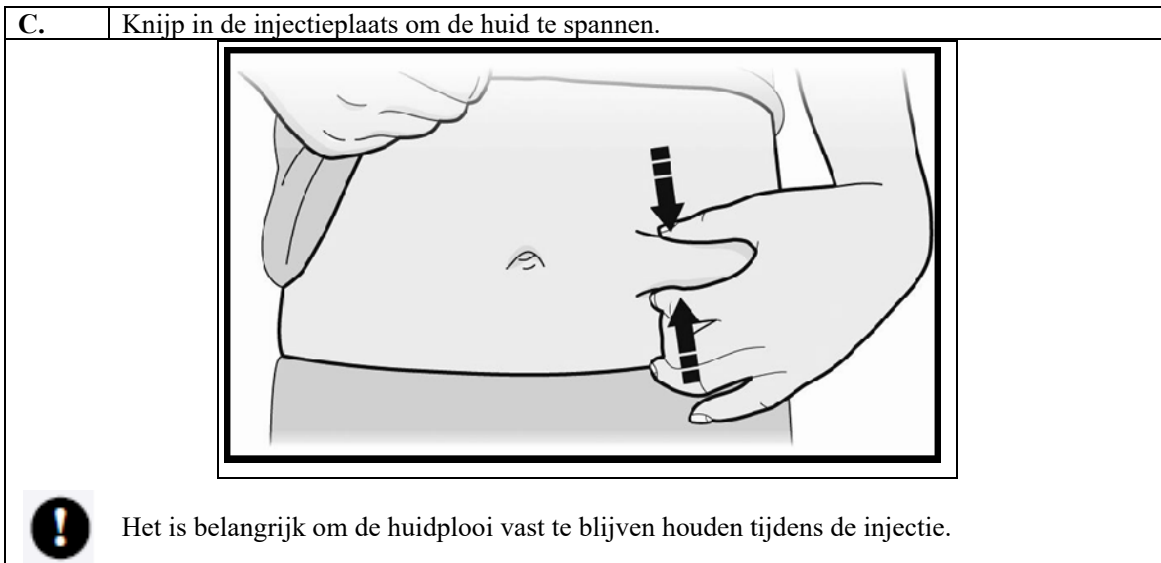
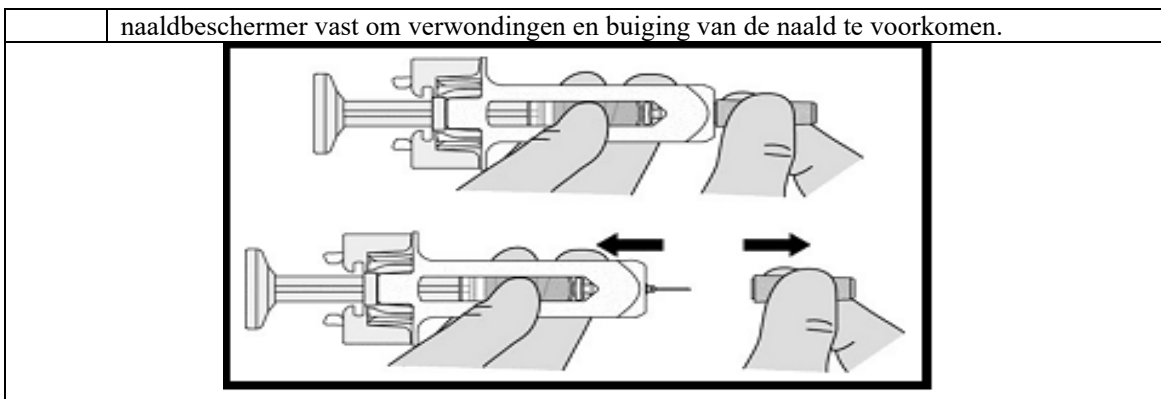
Raak de injectieplaats **niet meer** aan voordat u de injectie toedient.



Injecteer **niet** op plaatsen waar de huid gevoelig, rood of hard is of op een blauwe plek. Vermijd gebieden met littekens of striae.

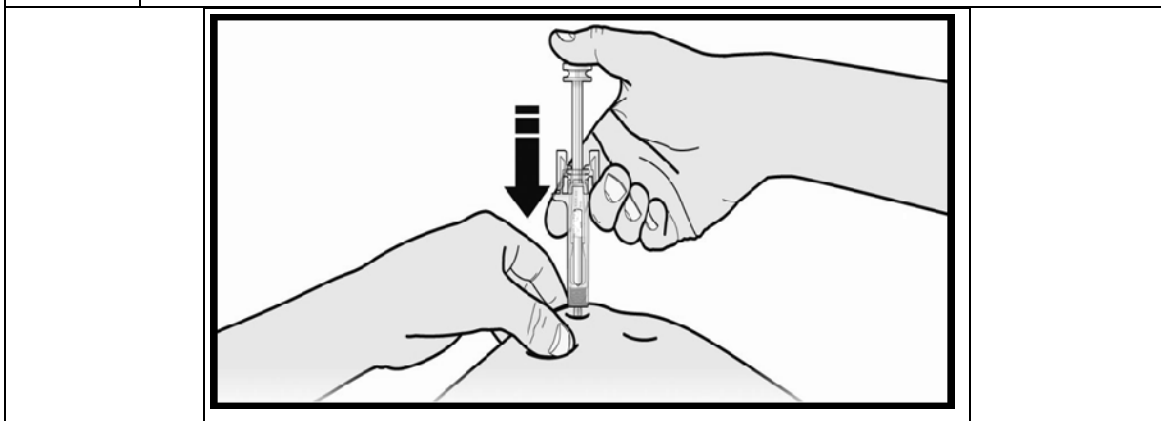
B. Waarschuwing/voorzorg: Draai de naalddop **NIET** en raak de naald of zuiger **NIET** aan. Trek de naalddop recht van de naald af zoals op de afbeelding te zien is, en houd de





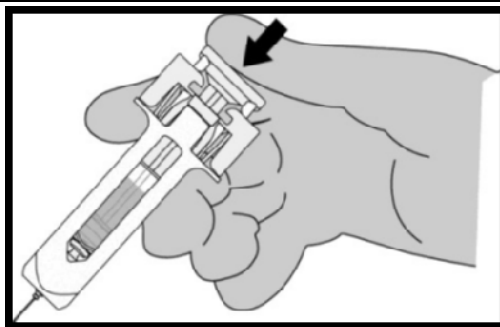
### Stap 3: Injecteren

- |    |   |
|----|---|
| A. | <p><i>Breng de naald in de huid in.</i></p> <p>Duw de zuiger in met uw vingers op de vingergrepen.</p> <p>Duw de zuiger helemaal naar beneden zo ver als hij kan zodat alle oplossing geïnjecteerd wordt.</p> |
|----|---|

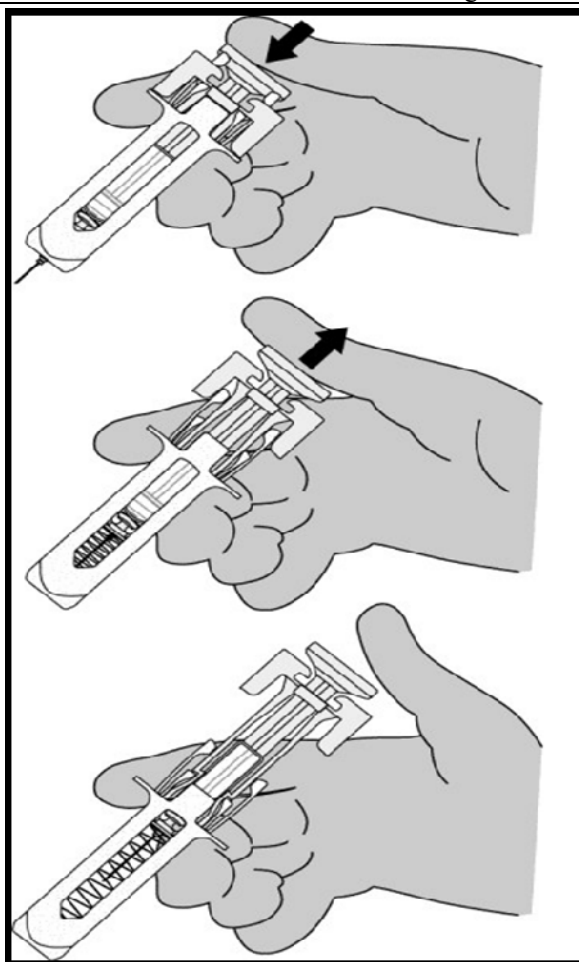


✗ Raak de injectieplaats **niet meer** aan voordat u de injectie toedient.

- |    |   |
|----|---|
| B. | De hele dosis moet toegediend worden om de naaldbeschermers te activeren. |
|----|---|



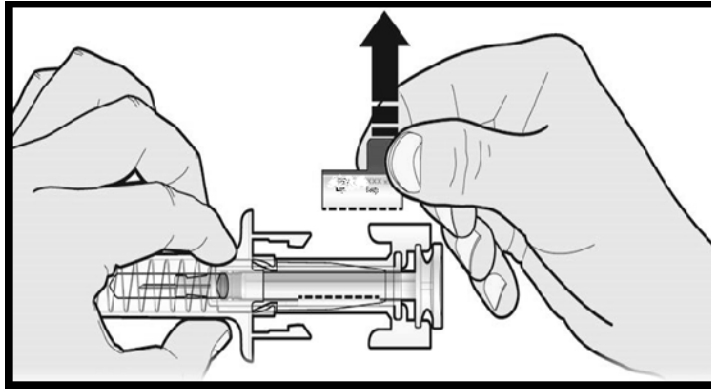
- C.
- Als de injectie is voltooid, kan één van de onderstaande mogelijkheden worden gevolgd:
  - Haal de naald uit de injectieplaats en laat de zuiger los tot de hele naald is bedekt door de naaldbeschermmer.
  - Laat de zuiger los tot de naald is bedekt en haal vervolgens de naald uit de injectieplaats.



Waarschuwing/voorzorg: Als de naaldbeschermmer niet is geactiveerd of slechts deels is geactiveerd, gooi de spuit dan weg zonder de naalddop terug te plaatsen.

### Uitsluitend voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

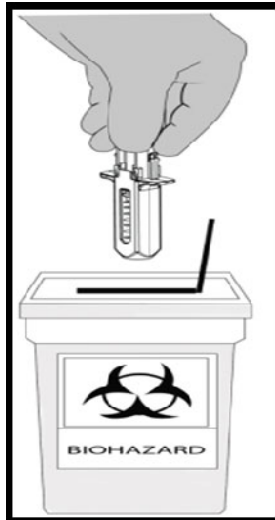
De handelsnaam van het geneesmiddel moet duidelijk vermeld worden in het patiëntendossier.



Draai de zuiger zo dat u het etiket makkelijk van de spuit kunt verwijderen.

#### Stap 4: Afronden

- A.** Gooi het ongebruikte geneesmiddel direct in een container voor scherpe voorwerpen of gooi het weg volgens de instructies van uw zorgverlener.



Geneesmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Houd de injectiespuit en de container voor scherpe voorwerpen altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

- ✗ De voorgevulde spuit na gebruik **niet** opnieuw gebruiken.
- ✗ Voorgevulde spuiten na gebruik **niet** recyclen en **niet** in de vuilnisbak gooien.

- B.** Bekijk de injectieplaats.

Als u een druppeltje bloed ziet, druk dan een watje of gaasje op de injectieplaats. Wrijf **niet** over de injectieplaats. Gebruik een pleister indien nodig.