

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grasustek 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum* 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 10 mg/ml založená pouze na bílkovinách**.

* Produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG).

** Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto léku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E 420) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba pegfilgrastimem má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna 6mg dávka (jedna předplněná injekční stříkačka) pegfilgrastimu podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatické chemoterapie.

Speciální populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu u dětí nebyly dosud stanoveny. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze ale doporučit vhodné dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Grasustek se podává subkutánně. Injekce se podávají do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pro pokyny k zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Omezená klinická data naznačují srovnatelnou účinnost týkající se času zotavení z těžké neutropenie pro pegfilgrastim a filgrastim u pacientů s nově vzniklou akutní myeloidní leukémií (AML) (viz bod 5.1). Dlouhodobé účinky pegfilgrastimu však nebyly stanoveny u AML. Proto se u této skupiny pacientů má používat s opatrností.

Faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky je možné zaznamenat u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární AML; proto se nemá u těchto pacientů používat. Zvláštní pozornost má být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukémie od AML.

Bezpečnost a účinnost podání pegfilgrastimu u pacientů s nově vzniklou AML ve věku < 55 let s cytogenetikou t(15;17) nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly studovány u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento léčivý přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Plicní nežádoucí příhody

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, jsou pravděpodobně ve vyšším riziku (viz bod 4.8).

Vznik plicních příznaků jako je kašel, horečka a dyspnoe ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů, narušením funkce plic a se zvýšeným počtem neutrofilů mohou být prvními známkami syndromu akutní respirační tísně dospělých (ARDS). V těchto případech má být dle rozhodnutí lékaře podávání pegfilgrastimu přerušeno a má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů dostávajících filgrastim a pegfilgrastim. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Doporučuje se vyšetřovat moč.

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Po podání G-CSF byl hlášen syndrom zvýšené permeability kapilár, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokonzentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu zvýšené permeability kapilár, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny obvykle bezpříznakové případy splenomegalie a případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anemie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii a anémii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné monitorování počtu trombocytů a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic (viz bod 4.8). U pacientů s rakovinou prsu a plic monitorujte známky a příznaky MDS/AML.

Srpkovitá anemie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií byly spojeny krize srpkovité anémie (viz bod 4.8). Lékaři mají proto přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií předepisovat pegfilgrastim s opatrností; mají pravidelně kontrolovat příslušné klinické a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazo-okluzivní krize, jež by mohly doprovázet terapii tímto léčivým přípravkem.

Leukocytóza

Počet leukocytů (WBC) $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Žádné nežádoucí účinky přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Toto zvýšení WBC je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky tohoto přípravku a možným rizikem vzniku leukocytózy je třeba WBC během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud počet leukocytů překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou musí být léčba pegfilgrastimem trvale ukončena. Pegfilgrastim se nesmí podávat pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou pegfilgrastimem byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání pegfilgrastimu vyvinul SJS, nesmí být léčba pegfilgrastimem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Imunogenita

Podobně jako všechny terapeutické proteiny existuje možnost vzniku imunogenity. Rychlost tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Po podání G-CSF zdravým osobám a pacientům s nádorovým onemocněním byla hlášena aortitida. Přítomné příznaky zahrnovaly horečku, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována pomocí CT vyšetření a po vysazení G-CSF obvykle došlo k jejímu vymizení. Viz také bod 4.8.

Další upozornění

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu pro mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů nebo zdravých dárců nebyly dostatečně hodnoceny.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci výsledků vyšetření kostí.

Pomocné látky

Sorbitol

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální senzitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatické chemoterapie. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné použití pegfilgrastimu s chemoterapií nebylo u pacientů hodnoceno. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že současné podávání pegfilgrastimu a 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů potencuje myelosupresi.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Grasustek nebyly hodnoceny u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro podávání pegfilgrastimu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Grasustek se nedoporučuje v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není dostatek informací o tom, zda se pegfilgrastim/metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Je třeba rozhodnout, zda kojení přerušit nebo přerušit/pozastavit léčbu přípravkem Grasustek s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samců nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6-9krát vyšších, než je doporučená dávka u lidí (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pegfilgrastim nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté $\geq 1/10$) a muskuloskeletální bolest (časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$). Bolest kostí byla obecně mírná až středně těžká, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe, erytému, návalů horka a hypotenze (méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). U pacientů dostávajících pegfilgrastim se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom zvýšené permeability kapilár, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii po podání (G-CSF); viz bod 4.4.a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Splenomegalie, obvykle bezpříznaková, je méně častá.

Ruptura sleziny včetně několika fatálních případů je méně často hlášena po podání pegfilgrastimu (viz bod 4.4).

Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů či plicní fibrózy. Méně často vedly některé z popsanych případů k dechovému selhání nebo k ARDS, který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anémie nebo pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny ojedinělé případy krizi srpkovité anémie (méně časté u pacientů se srpkovitou anémií) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. V rámci jednotlivých skupin frekvence jsou nežádoucí účinky uspořádány v pořadí klesající závažnosti.

Třída orgánového systému dle MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/ 1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10000)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Myelodysplastický syndrom ¹ Akutní myeloidní leukémie ¹		
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie ¹ ; Leukocytóza ¹	Krize u srpkovité anémie ² ; splenomegalie ² ; ruptura sleziny ²		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce, anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšení hladiny kyseliny močové		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹				
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹	Aortitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně ² , plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty a plicní fibróza), hemoptýza	Plicní krvácení	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹				
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) ^{1,2} , kožní vaskulitida	Stevensův-Johnsonův syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku)			

Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida ²		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce ¹ nekardiální bolest na hrudi	Reakce v místě injekce ²		
Vyšetření			Vzestup hladiny laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ ; přechodný vzestup hladiny funkčních jaterních testů u ALT nebo AST ¹		

¹ viz níže „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán při postmarketingovém sledování pegfilgrastimu, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích u dospělých. Kategorie frekvence byla odhadována ze statistického výpočtu na základě 1576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba – hematologické malignity.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly méně často hlášeny případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Reakce v místě injekce, zahrnující erytém v místě injekce (méně časté) a také bolest v místě injekce, (časté) se objevily při úvodní nebo následné léčbě pegfilgrastimem.

Byly hlášeny časté případy leukocytózy (počet bílých krvinek [WBC] > 100 × 10⁹/l) (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následovaný cytotoxickou chemoterapií byly zaznamenány méně často reverzibilní lehké až středně těžké vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy bez souvisejících klinických účinků. Méně často se vyskytlo také reverzibilní lehké až středně těžké zvýšení laktátdehydrogenázy bez souvisejících klinických účinků.

Nauzea a bolest hlavy byly zaznamenány velmi často u pacientů dostávajících chemoterapii.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii byly pozorovány méně časté elevace jaterních testů (JT) jako alaninaminotranferáza (ALT) nebo aspartátaminotransferáza (AST). Tato zvýšení byla přechodná s návratem k původním hodnotám.

V epidemiologické studii u pacientů s rakovinou prsu a plic bylo pozorováno zvýšené riziko MDS/AML po léčbě přípravkem pegfilgrastimem ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií (viz bod 4.4).

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu zvýšené permeability kapilár při použití G-CSF. Obecně se vyskytly u pacientů v pokročilém stadiu zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0-5 let (92 %) byl pozorován ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (80 %) a 12-21 let (67 %) a dospělými vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (viz body 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 µg/kg bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA13.

Grasustek je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Humánní faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou 20 kd polyethylenkoglykolu (PEG). Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance. Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu mají neutrofilové vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory, má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. Faktor stimulující granulocytární kolonie může podporovat růst myeloidních buněk, včetně maligních buněk *in vitro* a podobné účinky je možné zaznamenat u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pivotních studiích u pacientů s karcinomem prsu s vysokým rizikem II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, snížilo použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (střední délka podávání byla 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30-40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95 % CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti

(100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30).

Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu, léčených chemoterapeutickým režimem s 10-20% rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání 4 cyklů). 928 pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim nebo placebo, a to přibližně 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % versus 17 %, $p < 0,001$). Incidence hospitalizace a spotřeba intravenózních antiinfektiv v souvislosti s klinickou diagnózou febrilní neutropenie byla nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání se skupinou s placebem (1 % versus 14 %, $p < 0,001$ a 2 % versus 10 %, $p < 0,001$).

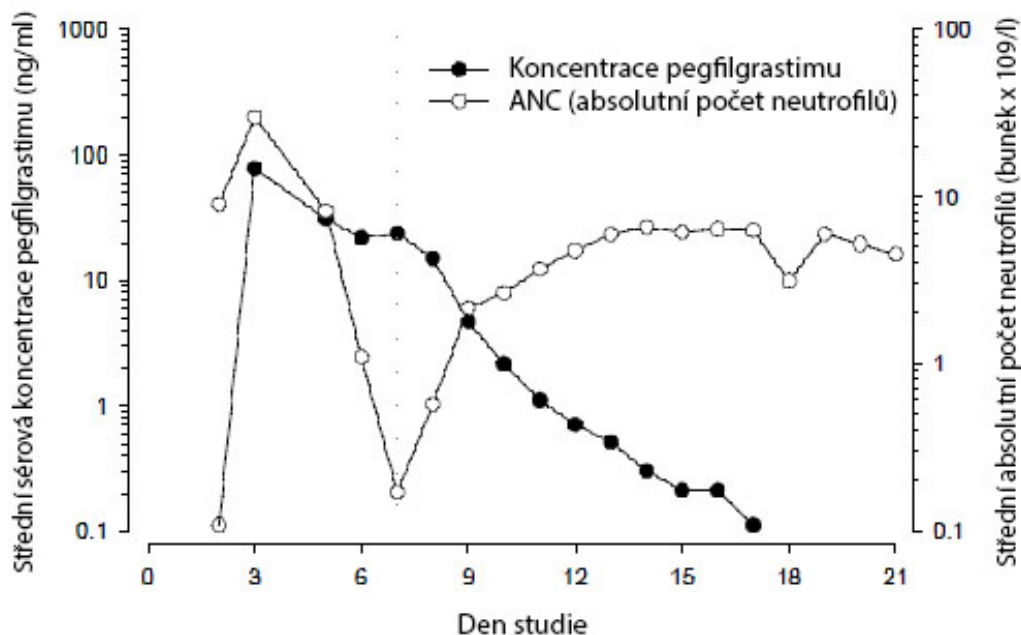
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií. Střední doba do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byla v obou sledovaných skupinách 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4).

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s dětskými pacienty se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem, cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (neutrofily $< 0,5 \times 10^9 /l$) u mladších dětí ve věku 0-5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (6 dnů) a ve věku 12-21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0-5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (70 %) a ve věku 12-21 let (33 %) a s dospělými (viz body 4.8 a 5.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových hladin léčiva v séru dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární z hlediska dávky. Sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samoregulační clearance, klesají sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil střední sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů u pacientů léčených chemoterapií po jednorázovém injekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V nezaslepené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky neměl různý stupeň poruchy funkce ledvin, včetně terminálního stadia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších pacientů (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0-5 let) měla vyšší medián expozice pegfilgrastimu (AUC ± standardní odchylka) (47,9 ± 22,5 µg·h/ml) než starší děti ve věku 6-11 let (22,0 ± 13,1 µg·h/ml) a 12-21 let (29,3 ± 23,2 µg·h/ml) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0-5 let) byl u pediatrických pacientů průměr expozice pegfilgrastimu (AUC) podobný tomu, který byl zjištěn u dospělých s karcinomem prsu ve stadiu II-IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplasie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, které dostávaly subkutánně pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobných, než je doporučená dávka pro člověka, zjištěna embryo/fetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována,

když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie na potkanech naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Natrium-acetát *
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

*Natrium-acetát vzniká titrací ledové kyseliny octové s hydroxidem sodným.

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, zejména ne s roztoky chloridu sodného.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Grasustek může být vystaven pokojové teplotě (ne výše než 30 °C) jednou po dobu maximálně 72 hodin. Přípravek Grasustek ponechaný při pokojové teplotě po dobu více než 72 hodin se má zlikvidovat.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Grasustek.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovým (butylovým) uzávěrem a jehlou z nerezové oceli s automatickým chráničem jehly. Jehla má flexibilní rigidní chránič jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s automatickým chráničem jehly (0,6 ml) a dodává se v balení s jednou stříkačkou.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním se má roztok přípravku Grasustek vizuálně zkontrolovat, zda v něm nejsou částice. Podat lze pouze čirý a bezbarvý roztok.

Excesivní protřepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před použitím injekční stříkačky nechte předplněnou injekční stříkačku pro ruční podání 30 minut dosáhnout pokojové teploty.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1375/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce / výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO STŘÍKAČKU S BLISTREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grasustek 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sorbitol (E 420), polysorbát 20, natrium-acetát, voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka s automatickým chráničem jehly (0,6 ml).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Důležité: Přečtěte si příbalovou informaci před zacházením s předplněnou injekční stříkačkou.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vyhýbejte se prudkému třepání.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1375/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Grasustek 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

INJEKČNÍ STŘÍKAČKA V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grasustek 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Juta Pharma GmbH

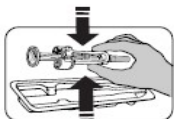
3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



Důležité: Přečtěte si příbalovou informaci před zacházením s předplněnou injekční stříkačkou.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Grasustek 6 mg
pegfilgrastimum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

Juta Pharma GmbH

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Grasustek 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pegfilgrastimum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Grasustek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grasustek používat
3. Jak se přípravek Grasustek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Grasustek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Grasustek a k čemu se používá

Přípravek Grasustek se používá u dospělých ve věku 18 let a více.

Přípravek Grasustek obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií pomocí bakterie *E. coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná přirozené bílkovině (faktor stimulující kolonie granulocytů) tvořené ve Vašem těle.

Grasustek se používá ke zkrácení období neutropenie (nízkého počtu bílých krvinek) a k potlačení výskytu febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou), které mohou být způsobené použitím cytotoxické chemoterapie (léčiva, jež působí proti rychle rostoucím buňkám). Bílé krvinky mají důležitou funkci pomáhat organismu v boji s infekcí. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, a to může vést ke snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, nezbývá jich dostatek k boji s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Přípravek Grasustek Vám byl předepsán lékařem proto, aby podpořil kostní dřeň (část kosti, ve které se tvoří krevní buňky) k tvorbě většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grasustek používat

Nepoužívejte přípravek Grasustek

- pokud jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim, bílkoviny pocházející z *E. coli* nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grasustek se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- se u Vás vyskytne alergická reakce včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky a svědících oblastí na kůži,
- se u Vás vyskytne kašel, horečka a dušnost. To může být příznakem akutního syndromu dechové tísně (ARDS).
- se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:
 - otok nebo opuchlost, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otok v oblasti břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla (viz bod 4).
- budete mít bolesti v levé horní části břicha nebo v horní části ramene. Toto může být známka problémů s Vaší slezinou (splenomegalie).
- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonie), vodu na plicích (plicní edém), zánět plic (intersticiální plicní choroba) nebo abnormální RTG snímky plic (plicní infiltrace),
- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo anémie) nebo snížení počtu krevních destiček, které způsobuje snížení srážlivosti krve (trombocytopenie). Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat.
- trpíte srpkovitou anémií. Váš lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav.
- jste pacientem s rakovinou prsu nebo plic. Přípravek Grasustek může v kombinaci s chemoterapií a/nebo radiační terapií zvýšit riziko prekancerózního onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS) nebo zhoubného onemocnění krve zvaného akutní myeloidní leukémie (AML). Příznaky mohou zahrnovat únavu, horečku a snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.
- máte náhlé příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dechem. Může se jednat o známky závažné alergické reakce.
- máte příznaky zánětu aorty (velké cévy, která vede krev ze srdce do těla), který byl vzácně hlášen u pacientů s rakovinou a zdravých dárců. Příznaky mohou zahrnovat horečku, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Objeví-li se u Vás tyto příznaky, řekněte to Vašemu lékaři.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč, protože přípravek Grasustek může poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

V souvislosti s používáním přípravku Grasustek byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom). Přestaňte používat přípravek Grasustek a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodu 4.

Poradte se se svým lékařem o riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud se u Vás vyvine nebo by se mohlo vyvinout zhoubné onemocnění krve, smíte přípravek Grasustek používat pouze v případě, že o tom rozhodne Váš lékař.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu pegfilgrastimem, Váš lékař zjistí příčiny, proč k tomu došlo včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Další léčivé přípravky a přípravek Grasustek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék. Grasustek nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda:

- jste těhotná,
- si myslíte, že byste mohla být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud při léčbě přípravkem Grasustek otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojít, jestliže používáte přípravek Grasustek.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Grasustek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Grasustek obsahuje sorbitol (E 420) a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné 6mg dávce, což odpovídá 50 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Grasustek používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá dávka je 6 mg v jedné subkutánní injekci (injekce pod kůži) aplikovaná předplněnou injekční stříkačkou. Tato dávka se má podat nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Podávání přípravku Grasustek samotným pacientem

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Grasustek. Váš lékař nebo sestra Vám mohou ukázat, jak si injekci aplikovat. Nepokoušejte se injekci aplikovat sám(a), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce přípravku Grasustek, naleznete na konci této příbalové informace.

Přípravek Grasustek prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Grasustek, než jste měl(a)

V případě, že jste použil(a) více přípravku Grasustek, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Grasustek

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku přípravku Grasustek, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, řekněte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- otok nebo opuchlost, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otok břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky méně častého (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete proti bolesti kostí užívat.
- pocit na zvracení a bolesti hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 osoby z 10)

- bolest v místě injekce.
- bolest kloubů a svalů.
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou zjištěny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu modřin.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- alergické reakce včetně zrudnutí a návalů horka, kožní vyrážky a vyvýšených svědivých oblastí na kůži.
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok obličeje).
- zvětšení sleziny.
- roztržení sleziny. Některé případy roztržení sleziny byly smrtelné. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť to může být známka problémů se slezinou.
- problémy s dýcháním. Máte-li kašel, zvýšenou teplotu nebo potíže s dechem, sdělte to, prosím, svému lékaři.
- byl zaznamenán Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené, bolestivé rány na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou). Zde však mohou hrát roli i jiné faktory.
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži).
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).
- zarudnutí v místě injekce.
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- poruchy krve (myelodysplastický syndrom [MDS] nebo akutní myeloidní leukémie [AML]).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1000)

- zánět aorty (velká krevní céva, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- plicní krvácení (pulmonální hemoragie)
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůži, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích a mohou mu předcházet příznaky podobné chřipce a horečka. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte používat přípravek Grasustek a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Grasustek uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Grasustek můžete vyjmout z chladničky a uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) nejdéle po dobu 3 dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 30 °C), musí být do 3 dnů použita nebo zlikvidována.

Chraňte před mrazem. Přípravek Grasustek je možné použít, pokud došlo k jeho náhodnému zmrznutí na jedno období kratší než 24 hodin.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Grasustek obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou natrium-acetát, sorbitol (E 420), polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek Grasustek vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Grasustek je čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml).

Jedno balení obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku s připojenou jehlou z nerezavějící oceli a krytem jehly. Stříkačky se dodávají s automatickým chráničem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.,
Pražská-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**Lietuva**

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

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

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

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

**België / Belgique / Belgien, España, Ireland,
Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta,
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

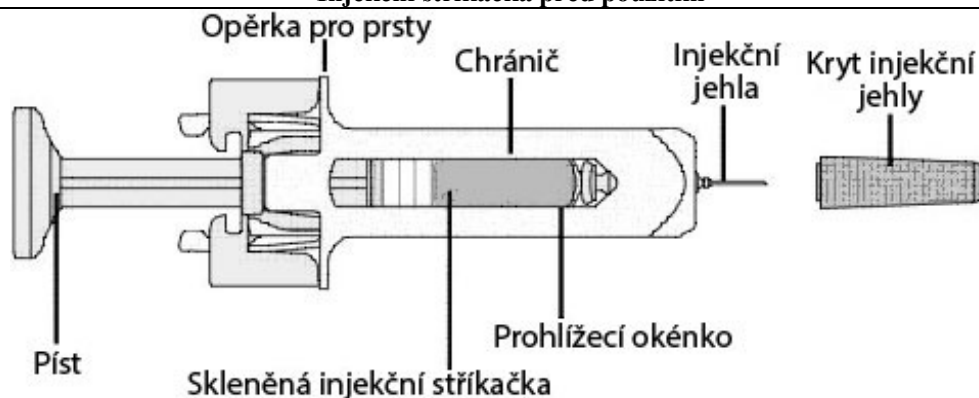
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití:

Popis jednotlivých částí

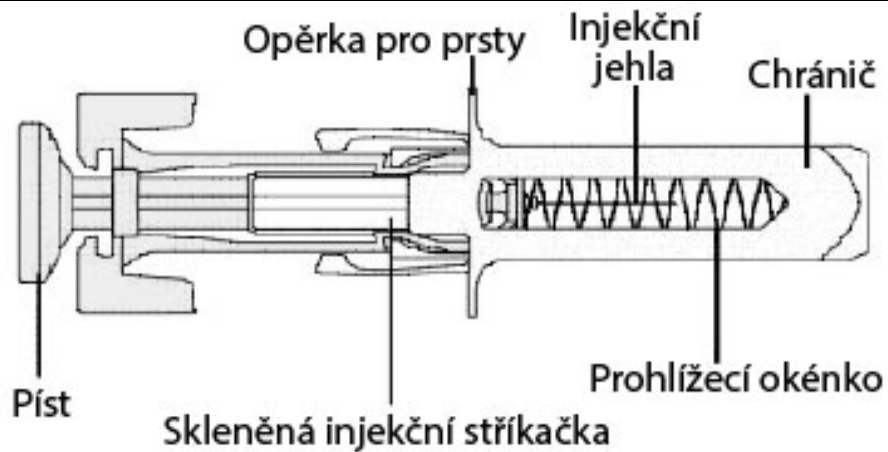
Injekční stříkačka před použitím

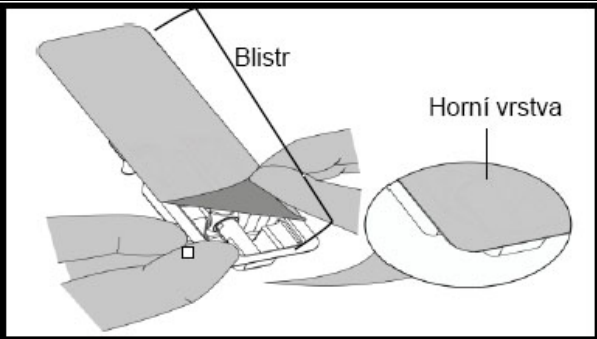


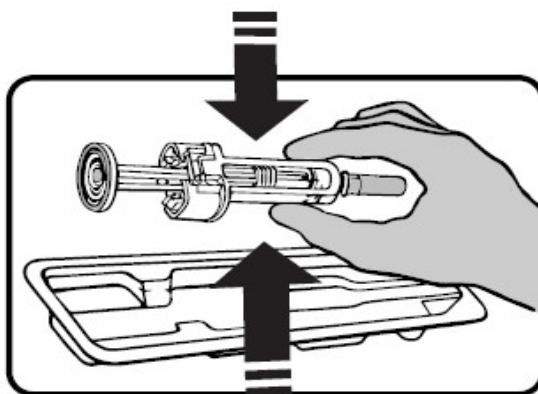
Upozornění: Během přípravy stříkačky se vyhněte kontaktu s pístem a jehlou. Bezpečnostní díl se obvykle aktivuje tlakem pístu na stříkačku.

Injekční stříkačka po použití

(Bezpečnostní chránič se uvolní a zakryje injekční jehlu)



Důležité upozornění	
Před použitím předplněné injekční stříkačky s přípravkem Grasustek s automatickým chráničem jehly si přečtěte tyto důležité informace: • Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si sám(sama) injekci, dokud Vás neproškolí lékař nebo zdravotnický pracovník. • Přípravek Grasustek se podává jako injekce do tkáně pod kůži (subkutánní podání). ✗ Nesnímejte z předplněné injekční stříkačky šedý kryt jehly, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce. ✗ Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka. ✗ Nepokoušejte se aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce. ✗ Nepokoušejte se z předplněné injekční stříkačky odstraňovat průhledný bezpečnostní chránič. ✗ Nesnažte se vyjmout oddělitelný štítek z válce předplněné injekční stříkačky před podáním injekce. V případě otázek zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.	
Krok 1: Příprava	
A.	Vyjměte z obalu vaničku s předplněnou injekční stříkačkou a připravte si všechny pomůcky pro podání injekce: lihové tampóny, vatový tampon nebo gázový čtverec, náplast a nádobu na ostré předměty (není součástí balení).
Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut před aplikací. Umyjte si ruce důkladně mýdlem a vodou. Novou předplněnou injekční stříkačku a pomůcky dejte na čistou, dobře osvětlenou plochu. ✗ Neohřívejte předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě. ✗ Nenechávejte předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle. ✗ Netřepejte předplněnou injekční stříkačkou. Uchovávejte předplněné injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí.	
B.	Varování a upozornění: Zkontrolujte, že není přítomen žádný volný úlomek nebo tekutina uvnitř balení. V případě pochybností NEOTEVÍREJTE toto balení a použijte místo toho jiné. Blistr otevřete odlepením horní vrstvy, jak ukazuje obrázek.
	
C.	Varování a upozornění: NEBERTE stříkačku za píst nebo kryt jehly. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru, jak ukazuje obrázek.



D. Zkontrolujte obsah léku přes prohlížeací okénko na předplněné injekční stříkačce.

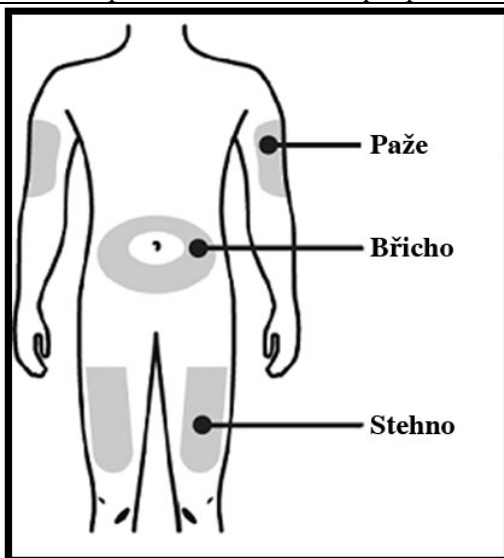
✗ Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku pokud:

- Je lék zakalen nebo obsahuje pevné částice. Musí to být čirá a bezbarvá tekutina.
- Se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá.
- Chybí šedý kryt jehly nebo není bezpečně nasazen.
- Uplynul poslední den měsíce uvedeného u doby použitelnosti na štítku.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Krok 2: Před podáním injekce

A. Důkladně si omyjte ruce. Připravte a očistěte místo pro podání injekce.



Můžete použít:

- Horní část stehna
- Břicho kromě oblasti 5 cm okolo pupku.
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný).

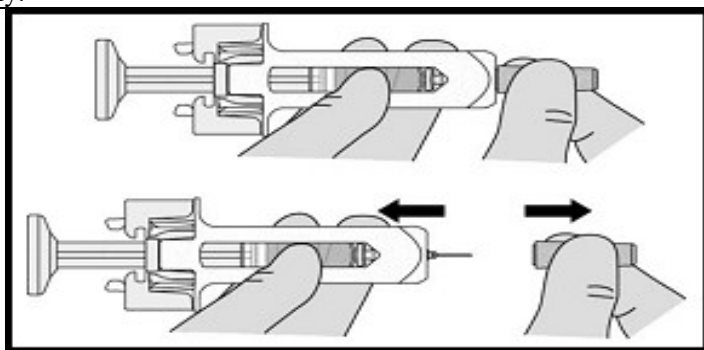
Místo aplikace očistěte lihovým tamponem. Nechte kůži oschnout.

✗ Před aplikací se místa injekce nedotýkejte.

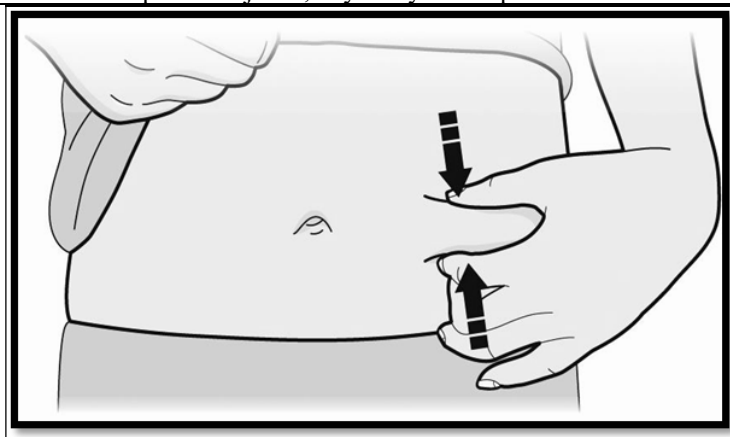


Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, červená nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.

- B.** Varování a upozornění: NEOTÁČEJTE krytem jehly ani se nedotýkejte jehly nebo pístu. Stáhněte kryt jehly dle obrázku a s chráničem zacházejte tak, aby se předešlo poranění nebo ohnutí jehly.



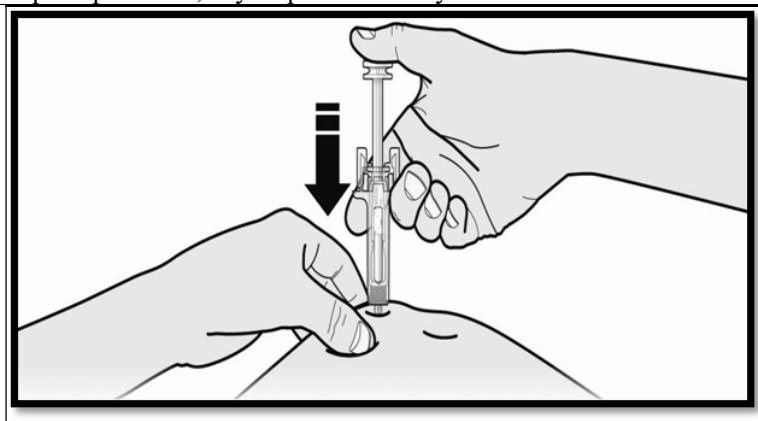
- C.** Stiskněte kůži v místě podání injekce, aby se vytvořila pevná kožní řasa.



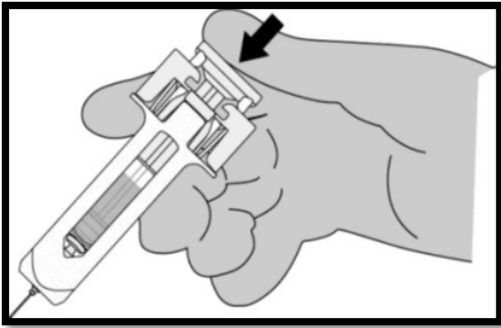
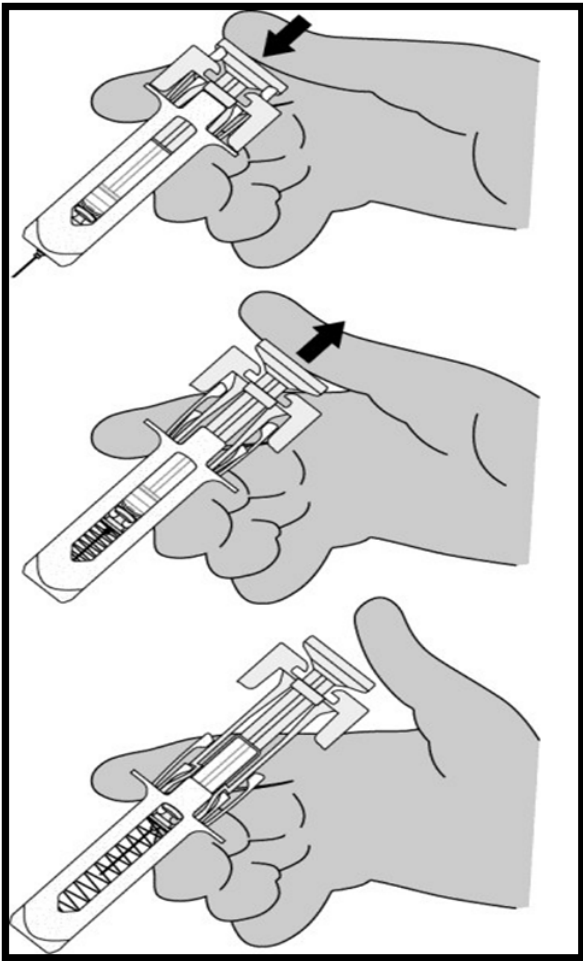
Před aplikací injekce je důležité držet kůži stisknutou.

Krok 3: Podání injekce

- A.** VPÍCHNĚTE jehlu do kůže.
Zatlačte na píst, a přitom držte opěrku pro prsty.
Zatlačte píst úplně dolů, abyste podali veškerý roztok.

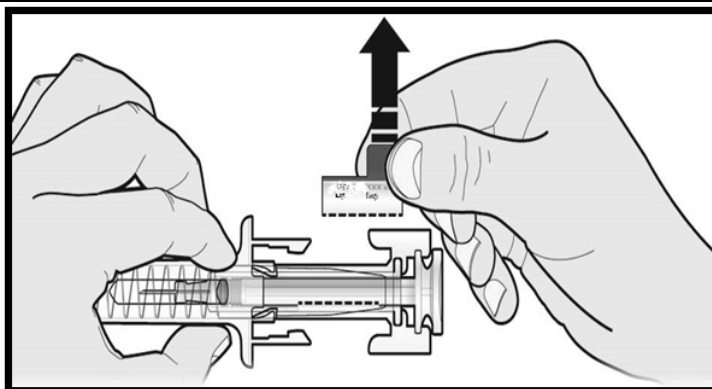


Před aplikací se místa injekce **nedotýkejte**.

B.	Musí se podat celá dávka, aby se aktivoval chránič.
	
C.	Po dokončení injekce je možné postupovat podle jedné z níže uvedených možností: - Vyměte jehlu z místa vpichu a uvolněte píst, dokud nebude celá jehla zakrytá chráničem. - Uvolněte píst, dokud nebude jehla zakrytá a pak vyměte injekční stříkačku z místa podání injekce.
	 ! Varování a upozornění: Pokud nebude chránič aktivován nebo je aktivován jen částečně, vyhod'te injekční stříkačku bez výměny krytu jehly.

Pouze pro zdravotnické pracovníky

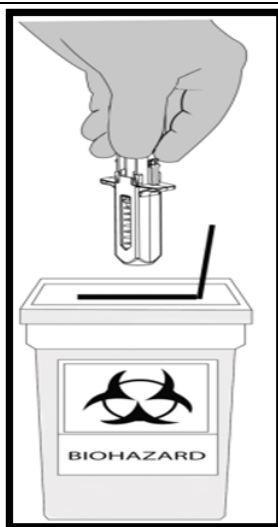
Obchodní název podaného přípravku má být v záznamu pacienta zřetelně zaznamenán.



Otáčejte pístem tak, aby se štítek injekční stříkačky dostal do pozice, kde ho můžete oddělit.

Krok 4: Dokončení

- | | |
|-----------|---|
| A. | Použitý přípravek vyhod'te okamžité do nádoby na ostré předměty nebo zlikvidujte podle pokynů Vašeho zdravotnického pracovníka. |
|-----------|---|



Léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Uchovávejte injekční stříkačku a nádobu na ostré předměty mimo dohled a dosah dětí.

- ✗ Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** znovu.
- ✗ Předplněné injekční stříkačky **nerecyklujte**, ani je nevyhazujte do domácího odpadu.

- | | |
|-----------|------------------------------------|
| B. | Zkontrolujte místo vpichu injekce. |
|-----------|------------------------------------|

Pokud se objeví krev, zatlačte vatový tampon nebo gázový čtverec na místo injekce. Místo vpichu **netřete**. Pokud je třeba, místo vpichu přelepte náplastí.