

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Grasustek 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu* v 0,6 ml injekčného roztoku. Koncentrácia je 10 mg/ml len na základe proteínov**.

*Produkovaný bunkami *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou a následne konjugáciou s polyetylén glykolom (PEG).

**Koncentrácia je 20 mg/ml, ak je zahrnutý podiel PEG.

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu tej istej terapeutickej skupiny. Pre viac informácií pozri časť 5.1.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skrátenie doby trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u dospelých pacientov s malígnymi ochoreniami liečených cytotoxickou chemoterapiou (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrémov).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba pegfilgrastimom má byť iniciovaná a vedená pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti onkológie a/alebo hematológie.

Dávkovanie

Pre každý cyklus chemoterapie sa odporúča jedna 6mg dávka pegfilgrastimu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná minimálne 24 hodín po cytotoxickú chemoterapii.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu u detí neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek.

Spôsob podávania

Grasustek sa podáva ako subkutánna injekcia. Injekcie sa majú podávať do stehna, brucha alebo ramena.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Podľa limitovaných klinických údajov sa predpokladá porovnateľný účinok na čas potrebný na zotavenie zo závažnej neutropénie pre pegfilgrastim a filgrastim u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) *de novo* (pozri časť 5.1). Dlhodobé účinky pegfilgrastimu sa však pri AML neskúmali, preto sa má v tejto populácii pacientov používať s opatrnosťou.

Granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF) môže urýchľovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať aj u niektorých non-myeloidných buniek *in vitro*.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myeloidnou leukémiou a u pacientov so sekundárnou AML, preto sa nemá používať u týchto pacientov. Osobitnú pozornosť treba venovať rozlíšeniu blastického zvratu pri chronickej myeloidnej leukémii od AML.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu podávaného pacientom s AML *de novo* vo veku < 55 rokov s cytogenetikou t(15; 17) sa neskúmali.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov užívajúcich vysoké dávky chemoterapie. Tento liek sa nemá použiť na zvýšenie dávok cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy.

Pľúcne nežiaduce účinky

Pľúcne nežiaduce reakcie boli hlásené po podaní G-CSF, osobitne intersticiálna pneumónia. Zvýšené riziko je u pacientov, ktorí majú v nedávnej anamnéze pulmonálne infiltráty alebo pneumóniu (pozri časť 4.8).

Výskyt pulmonálnych prejavov, ako sú kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými dôkazmi pulmonálnych infiltrátov a zhoršenie pulmonálnych funkcií spolu so zvýšeným počtom neutrofilov môže predstavovať začiatkové prejavy syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Za takýchto okolností sa má podávanie pegfilgrastimu podľa uváženia lekára prerušiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Glomerulonefritída

U pacientov užívajúcich filgrastim a pegfilgrastim bola hlásená glomerulonefritída. Vo všeobecnosti sa po znížení dávky alebo po vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu prípady glomerulonefritídy upravili. Odporúča sa sledovať rozbor moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní G-CSF sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podaní pegfilgrastimu boli hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny vrátane niekoľkých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. fyzikálnym vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny má byť vzatá do úvahy u pacientov s bolesťami v oblasti brušnej dutiny vľavo hore alebo s bolesťami hornej časti ramena.

Trombocytopénia a anémia

Liečba samotným pegfilgrastimom nezabraňuje trombocytopénii a anémii, pretože myelosupresívna chemoterapia je udržiavaná na plných dávkach podľa predpísaného režimu. Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu krvných doštičiek a hematokritu. Špeciálna opatnosť je potrebná pri podávaní jednej chemoterapie alebo kombinácie chemoterapií, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopéniu.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc

V podmienkach postmarketingovej observačnej štúdie bol pegfilgrastim v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájaný s rozvinutím myelodysplastického syndrómu (MDS) a akútnej myeloidnej leukémie (AML) u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc (pozri časť 4.8). Pacientov s karcinómom prsníka a pľúc monitorujte z hľadiska prejavov a príznakov ochorení MDS/AML.

Kosáčikovitá anémia

Krízy kosáčikovitej anémie sú spájané s podávaním pegfilgrastimu pacientom, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu (pozri časť 4.8). Preto majú lekári pri predpisovaní pegfilgrastimu pacientom, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu, postupovať opatrne, monitorovať príslušné klinické parametre a laboratórne funkcie a venovať pozornosť novej spojitosti medzi týmto liekom a zväčšením sleziny a vznikom vazooklúznej krízy.

Leukocytóza

Menej ako 1 % pacientov liečených pegfilgrastimom vykazovalo počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Neboli hlásené nežiaduce príhody priamo pripísateľné tomuto stupňu leukocytózy. Takéto zvýšenie počtu bielych krviniek je prechodné, zvyčajne sa objavuje 24 až 48 hodín po podaní a je v súlade s farmakodynamickými účinkami tohto lieku. V súlade s klinickými účinkami a potenciálu pre leukocytózu sa má počet WBC kontrolovať počas liečby v pravidelných intervaloch. Ak počet leukocytov prevyší $50 \times 10^9/l$ po očakávanom minime, tento liek sa má okamžite vysadiť.

Precitlivosť

U pacientov liečených pegfilgrastimom bola pri úvodnej alebo následnej liečbe hlásená precitlivosť, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivosťou sa má pegfilgrastim vysadiť natrvalo. Pegfilgrastim sa nesmie podávať pacientom s precitlivosťou na pegfilgrastim alebo filgrastim v anamnéze. Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, je potrebné podať vhodnú liečbu a po dobu niekoľkých dní starostlivo sledovať pacienta.

Stevensov-Johnsonov syndróm

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo môže byť fatálny, bol zriedka hlásený v spojitosti s liečbou pegfilgrastimom. Ak sa u pacienta objaví SJS pri používaní pegfilgrastimu, liečba pegfilgrastimom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opätovne začať.

Imunogenicita

Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov je tu potenciál pre imunogenicitu. Výskyt tvorby protilátok proti pegfilgrastimu je zvyčajne nízky. Väzba protilátok je v takej miere, ako sa očakáva u všetkých biologických liekov; momentálne však nie je spojená s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF zdravým pacientom alebo pacientom s rakovinou. Medzi prítomnými príznakmi boli horúčka, bolesť brucha, malátnosť, bolesť chrbtice a zvýšené markery zápalu (napr. c-reaktívneho proteínu a bielych krviniek). Aortitída bola najčastejšie diagnostikovaná pomocou CT vyšetrenia a po vysadení G-CSF došlo zvyčajne k jej vyliečeniu. Pozri aj časť 4.8.

Iné upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu na mobilizáciu krvných kmeňových buniek u pacientov alebo zdravých darcov neboli príslušne hodnotené.

Zvýšenie hematopoetickej aktivity kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom sa spája s prechodným pozitívnymi kostnými zmenami na snímkach. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov kostných snímok.

Pomocné látky

Sorbitol

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 6 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálnu senzitivitu rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na cytotoxickú chemoterapiu, pegfilgrastim má byť podávaný minimálne 24 hodín po podaní cytotoxickej chemoterapie. V klinických skúšaniach bol pegfilgrastim bezpečne podávaný 14 dní pred chemoterapiou. Súčasné použitie pegfilgrastimu s niektorým chemoterapeutikom nebolo u pacientov hodnotené. U zvierat viedlo súčasné podanie pegfilgrastimu a 5-fluorouracilu (5-FU) alebo iných antimetabolitov k potenciácii myelosupresie.

Možné interakcie s inými hematopoetickými rastovými faktormi a cytokínmi neboli v klinických skúšaniach špeciálne hodnotené.

Možnosť interakcie s lítiom, ktoré taktiež podporuje uvoľňovanie neutrofilov, nebola špeciálne skúmaná. Nie sú k dispozícii dôkazy, že by takéto interakcie boli škodlivé.

Bezpečnosť a účinnosť Grasusteku neboli hodnotené u pacientov užívajúcich chemoterapiu spojenú s oneskorenou myelosupresiou, napr. derivátmi nitrózomocoviny.

Špecifické interakčné alebo metabolické štúdie sa neuskutočnili, klinické skúšania však neindikovali interakcie pegfilgrastimu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití pegfilgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Grasustek sa neodporúča používať počas gravidity a u fertílých žien, ktoré neužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pegfilgrastimu/metabolitov do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Grasustekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samíc pri kumulatívnych týždenných dávkach približne 6- až 9-krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe plochy povrchu tela) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pegfilgrastim nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť v kostiach (veľmi častá $\geq 1/10$) a muskuloskeletálna bolesť (častá $\geq 1/100$ to $< 1/100$). Bolesť v kostiach bola väčšinou miernej až strednej intenzity, prechodnej povahy a u väčšiny pacientov bola kontrolovateľná štandardnými analgetikami.

Reakcie hypersenzitívneho typu vrátane kožnej vyrážky, žihľavky, angioedému, dýchavičnosti, erytému, sčervenania a hypotenzie sa vyskytli pri počiatočnej alebo následnej liečbe pegfilgrastimom (menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). U pacientov liečených pegfilgrastimom sa vyskytovali závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie (menej časté) (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohroziť život, ak sa oneskorí liečba, sa zaznamenal ako menej častý ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) po podaní G-CSF u pacientov s rakovinou, ktorí podstupujú chemoterapiu; pozri časť 4.4 a časť nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

Splenomegália, zvyčajne asymptomatická, je menej častá.

Ruptúra sleziny, vrátane fatálnych prípadov, je po podaní pegfilgrastimu hlásená menej často (pozri časť 4.4).

Zaznamenali sa menej časté pľúcne nežiaduce reakcie vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému, pľúcnych infiltrátov a pľúcnej fibrózy. Menej často tieto prípady prerástli do respiračného zlyhania alebo ARDS (syndrómu akútnej respiračnej tiesne), ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu, sa zaznamenali izolované prípady kríz kosáčikovitej anémie (menej často u pacientov, ktorí majú kosáčikovitú anémiu) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje uvedené v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a spontánnych hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			myelodysplastický syndróm ¹ akútna myeloidná leukémia ¹		
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia ¹ Leukocytóza ¹	kosáčikovitá anémia s krízou ² ; Splenomegália ² ; Ruptúra sleziny ²		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitívne reakcie; Anfylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy			Zvýšenie hladín kyseliny močovej		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy ¹				
Poruchy ciev			Syndróm kapilárneho presakovania ¹	Aortitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Syndróm akútnej respiračnej tiesne ² ; Pľúcne nežiaduce reakcie (intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty a pľúcna fibróza) Hemoptýza	Pulmonálne krvácanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea ¹				

Poruchy kože a podkožného tkaniva			Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza) ^{1,2} ; Kožná vaskulitída ^{1,2}	Stevensov-Johnsonov syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť v kostiach	Muskuloskeletálna bolesť (myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku)			
Poruchy obličiek a močových ciest			Glomerulonefritída ²		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť v mieste vpichu ¹ Bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom	Reakcie v mieste vpichu ²		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy a alkalickrej fosfatázy ¹ ; Prechodné zvýšenie LFT pre ALT alebo AST ¹		

¹ Pozri časť nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

² Táto nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení pegfilgrastimu na trh, nepozorovala sa však v randomizovaných, kontrolovaných, klinických skúšaniach u dospelých. Kategória frekvencie bola odhadovaná zo štatistického výpočtu na základe 1 576 pacientov liečených pegfilgrastimom v deviatich randomizovaných klinických skúšaniach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zaznamenali sa menej časté prípady Sweetovho syndrómu, hoci v niektorých prípadoch môže k ich vzniku prispievať aj základné hematologické nádorové ochorenie.

U pacientov liečených pegfilgrastimom sa menej často zaznamenali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov liečených pegfilgrastimom nie je známy.

Pri počiatočnej alebo následnej liečbe pegfilgrastimom sa objavili reakcie v mieste vpichu vrátane erytému v mieste vpichu (menej časté), ako aj bolesť v mieste vpichu (časté).

Zaznamenali sa časté prípady leukocytózy (počet bielych krviniek [WBC] > 100 × 10⁹/l) (pozri časť 4.4).

Vratný, mierny až stredný nárast hladiny kyseliny močovej a alkalickrej fosfatázy bez pridružených klinických účinkov sa vyskytoval menej často; vratný, mierny až stredný nárast hladiny laktátdehydrogenázy bez pridružených klinických účinkov sa objavil menej často u pacientov liečených pegfilgrastimom po cytotoxickrej chemoterapii.

Nevôľnosť a bolesť hlavy boli zaznamenané veľmi často u pacientov užívajúcich chemoterapiu.

U pacientov sa po podaní pegfilgrastimu následne po cytotoxickrej chemoterapii pozorovalo menej často zvýšenie funkčných pečenných testov na alanínaminotransferázu (ALT) alebo aspartátaminotransferázu (AST). Tieto zvýšenia boli prechodné a vrátili sa na pôvodné hodnoty.

Zvýšené riziko MDS/AML po liečbe pegfilgrastimu v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou bolo pozorované v epidemiologickej štúdii u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc (pozri časť 4.4).

Zaznamenali sa časté prípady trombocytopénie.

Po uvedení G-CSF na trh sa zaznamenali prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Skúsenosti u detí sú obmedzené. V porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (80 %) a 12 – 21 rokov (67 %) a dospelými, sa u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (92 %) pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bola bolesť kostí (pozri časti 5.1 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky 300 mikrogramov/kg boli subkutánne podávané obmedzenému počtu zdravých dobrovoľníkov a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc bez závažných nežiaducich reakcií. Nežiaduce udalosti boli podobné ako u jedincov, ktorým sa podávali nižšie dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, faktor stimulujúci kolónie; ATC kód: L03AA13

Grasustek je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) je glykoproteín, ktorý reguluje produkciu a uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene. Pegfilgrastim je kovalentný konjugát rekombinantného ľudského G-CSF (r-metHuG-CSF) a jednej 20 kDa molekuly polyetylénglykolu (PEG). Pegfilgrastim je vzhľadom na znížený renálny klírens trvácnejšou formou filgrastimu. Mechanizmus účinku pegfilgrastimu a filgrastimu sa ukázal byť identický a vedie k značnému zvýšeniu počtu periférnych krvných neutrofilov do 24 hodín, s miernym nárastom hladiny monocytov a/alebo lymfocytov. Podobne ako v prípade filgrastimu, neutrofily produkované ako odpoveď na pegfilgrastim vykazujú normálne alebo silnejšie funkcie, ako bolo demonštrované v testoch chemotaktických a fagocytárných funkcií. Ako aj ostatné hematopoetické rastové faktory, *in vitro* vykazuje G-CSF stimulujúce vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky. G-CSF môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek, vrátane malígnych. Podobné efekty možno *in vitro* pozorovať na niektorých nemyeloidných bunkách.

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, pivotných štúdiách s pacientmi s vysoko rizikovým karcinómom prsníka II. až IV. štádia, užívajúcimi myelosupresívnu chemoterapiu obsahujúcu doxorubicín a docetaxel, znížilo podávanie pegfilgrastimu jedenkrát počas cyklu trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie podobne, ako to bolo pozorované v prípade denného podávania filgrastimu (stredná hodnota 11 denných podaní). V prípade neprítomnosti podpory rastového faktora

viedlo toto obmedzenie k stredne dlho trvajúcej (5 až 7 dní) neutropénii stupňa 4 a 30 – 40% výskytu febrilnej neutropénie. V jednej štúdii (n = 157), kde bola podávaná pevná dávka 6 mg pegfilgrastimu, sa v skupine s pegfilgrastimom stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 pohybovala na úrovni 1,8 dňa v porovnaní s 1,6 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,23 dňa, 95% interval spoľahlivosti – 0,15, 0,63). Počas celej štúdie bol výskyt febrilnej neutropénie 13 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 20 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 7 %, 95% interval spoľahlivosti 19 %, 5 %). V druhej štúdii (n = 310), kde bola podávaná dávka upravená podľa hmotnosti (100 mikrogramov/kg), v skupine s pegfilgrastimom bola stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 1,7 dňa v porovnaní s 1,8 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,03 dňa, 95% IS-0,36, 0,30).

Celkový výskyt febrilnej neutropénie bol 9 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 18 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 9 %, 95% interval spoľahlivosti 16,8 %, 1,1 %).

V placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s rakovinou prsníka bol hodnotený účinok pegfilgrastimu na ovplyvnenie incidencie febrilnej neutropénie po podávaní chemoterapeutického režimu s 10 – 20% rizikom vzniku febrilnej neutropénie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týždne počas 4 cyklov). 928 pacientov bolo randomizovaných do skupiny dostávajúcej jednorazovú dávku pegfilgrastimu alebo placeba približne 24 hodín (deň 2) po chemoterapii v každom cykle. Incidencia febrilnej neutropénie bola nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny dostávajúcej pegfilgrastim v porovnaní s placebom (1 % verzus 17 %, p < 0,001). Výskyt hospitalizácie a podanie intravenózných antiinfektív v súvislosti s klinickou diagnózou febrilnej neutropénie bol nižší v skupine pacientok s pegfilgrastimom v porovnaní s placebom (1 % verzus 14 %, p < 0,001; a 2 % verzus 10 %, p < 0,001).

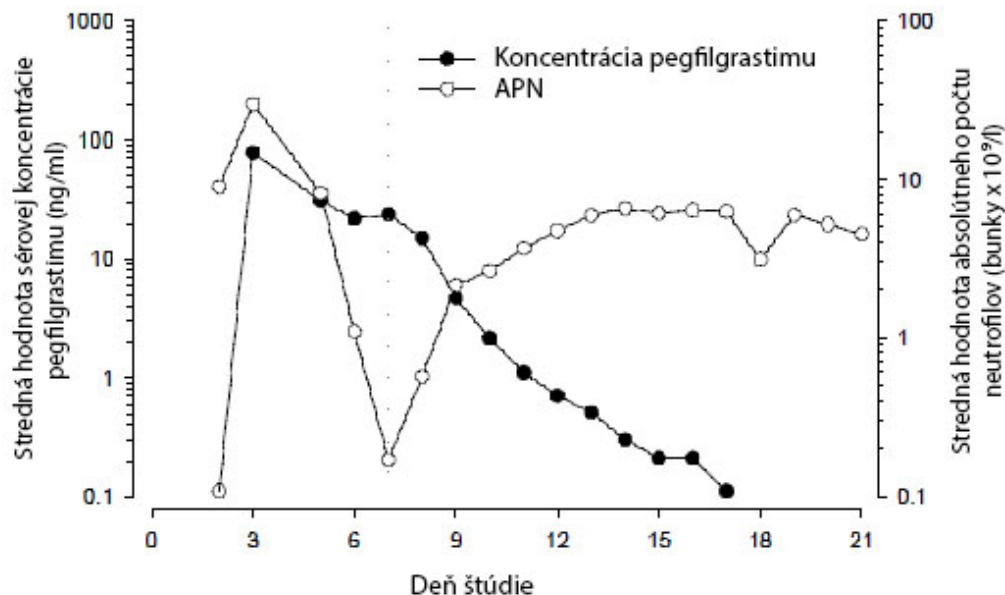
V malej (n = 83) randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy II u pacientov dostávajúcich chemoterapiu na *de novo* akútnu myeloidnú leukémiu sa porovnával pegfilgrastim (jednorazová dávka 6 mg) s filgrastimom, podávaným počas indukčnej chemoterapie. Stredný čas zotavenia z ťažkej neutropénie bol odhadnutý na 22 dní v oboch liečebných skupinách. Dlhodobé výsledky sa neskúmali (pozri časť 4.4).

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii fázy II (n = 37) s pediatrickými pacientmi so sarkómom, ktorí dostávali 100 mikrogramov/kg pegfilgrastimu po prvom cykle chemoterapie vinkristínom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (VAdriaC/IE), sa pozorovalo dlhšie trvanie ťažkej neutropénie (neutrofily < 0,5 × 10⁹/l) u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (8,9 dní) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (6 dní) a 12 – 21 rokov (3,7 dní) a dospelými. Okrem toho bol pozorovaný vyšší výskyt febrilnej neutropénie u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (75 %) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (70 %) a 12 – 21 rokov (33 %) a dospelými (pozri časti 4.8 a 5.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po jednej subkutánnej dávke pegfilgrastimu sa maximálna sérová koncentrácia pegfilgrastimu dosiahne 16 až 120 hodín po podaní a sérové koncentrácie pegfilgrastimu pretrvávajú počas obdobia neutropénie po myelosupresívnej chemoterapii. Vzhľadom na dávku je eliminácia pegfilgrastimu nelineárna; sérový klírens pegfilgrastimu klesá s narastajúcou dávkou. Zdá sa, že pegfilgrastim je zväčša eliminovaný neutrofilmi sprostredkovaným klírensom, ktorý je pri vyšších dávkach saturovaný. Sérová koncentrácia pegfilgrastimu prudko klesá následkom obnovy neutrofilov, čo je v súlade s mechanizmom spätnej regulácie klírensu (pozri obrázok 1).

Obrázok 1. Profil stredných hodnôt sérovej koncentrácie pegfilgrastimu a absolútneho počtu neutrofilov (APN) po jednorazovom injekčnom podaní (6 mg) pacientom užívajúcim chemoterapiu



Vzhľadom na neutrofilmi sprostredkovaný mechanizmus klírensu sa nepredpokladá vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku pegfilgrastimu. V otvorenej štúdii (n = 31) s použitím jednorazovej dávky pegfilgrastimu nemal rôzny stupeň poruchy funkcie obličiek, vrátane konečného štádia ochorenia obličiek, žiaden vplyv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Staršie osoby

Obmedzené údaje indikujú, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších pacientov (> 65 rokov) je podobná tej u dospelých.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika pegfilgrastimu sa skúmala u 37 pediatrických pacientov so sarkómom, ktorí dostávali 100 mikrogramov/kg pegfilgrastimu po skončení VAdriaC/IE chemoterapie. Najmladšia veková skupina (0 – 5 rokov) mala vyššiu priemernú expozíciu pegfilgrastimu (AUC) ($\pm$ SD) ($47,9 \pm 22,5$ mikrogramov.h/ml) ako staršie deti vo veku 6 – 11 rokov ($22,0 \pm 13,1$ mikrogramov.h/ml) a 12 – 21 rokov ($29,3 \pm 23,2$ mikrogramov.h/ml) (pozri časť 5.1). S výnimkou najmladšej vekovej skupiny (0 – 5 rokov) sa zdalo, že priemerná hodnota AUC u pediatrických pacientov je podobná ako u dospelých pacientov s vysoko rizikovým karcinómom prsníka v II. až IV. štádiu, ktorí užívali 100 μ g/kg pegfilgrastimu po skončení chemoterapie doxorubicínom/docetaxelom (pozri časti 4.8 a 5.1).

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní odhalili predpokladané farmakologické účinky vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenia sleziny.

U mláďat potkanov, ktorým bol v období gravidity subkutánne podaný pegfilgrastim, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky, u králikov sa však preukázala embryonálna/fetálna toxicita (strata embrya), spôsobená pegfilgrastimom pri kumulatívnych dávkach približne 4-krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí. V štúdiách na potkanoch bolo dokázané, že pegfilgrastim môže prenikať

placentou. Štúdie u potkanov naznačili, že subkutánne podaný pegfilgrastim neovplyvňuje reprodukčnú výkonnosť, fertilitu, estrálny cyklus, dni medzi párením a pohlavným stykom a vnútro maternicové prežívanie. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

octan sodný*
sorbitol (E420)
polysorbát 20
voda na injekciu

*Octan sodný vzniká titráciou ľadovej kyseliny octovej hydroxidom sodným.

6.2. Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, najmä nie s roztokmi chloridu sodného.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Grasustek možno vystaviť izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) jedenkrát maximálne na 72 hodín. Grasustek ponechaný pri izbovej teplote dlhšie ako 72 hodín, musí byť zlikvidovaný.

Neuchovávať v mrazničke. Náhodné vystavenie lieku teplotám mrazu jednorazovo na menej ako 24 hodín nemá nežiaduci vplyv na stabilitu Grasusteku.

Obal uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s gumovým uzáverom a ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly s automatickým chráničom ihly. Ihla má pružný a pevný ochranný kryt.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml injekčného roztoku. Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku s automatickým chráničom ihly (0,6 ml) a dodáva sa v dispenzačnom balení s jednou striekačkou.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím je nutné roztok Grasustek vizuálne skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice. Podat' sa môže iba číry a bezfarebný roztok.

Nadmerné pretrepávanie môže viesť k agregácii pegfilgrastimu a tak spôsobiť inaktiváciu jeho biologických vlastností.

Pred použitím injekčnej striekačky nechajte naplnenú injekčnú striekačku na manuálne podanie dosiahnuť 30 minút izbovej teploty.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/19/1375/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20 jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE BLISTROVÉ BALENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Grasustek 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegfilgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml injekčného roztoku (10 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sorbitol (E420), polysorbát 20, octan sodný, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly (0,6 ml).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Dôležité: Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zamedzte prudkému trepaniu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Obal uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1375/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Grasustek 6 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Grasustek 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegfilgrastim

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Juta Pharma GmbH

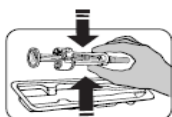
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ



Dôležité: pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTROVOM BALENÍ

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,6 ml

6. INÉ

Juta Pharma GmbH

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Grasustek 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke pegfilgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Grasustek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grasustek
3. Ako používať Grasustek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Grasustek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Grasustek a na čo sa používa

Grasustek je určený dospelým vo veku 18 rokov a starším.

Grasustek obsahuje liečivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bielkovina produkovaná biotechnológiou v baktériách nazývaných *E. coli*. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných cytokíny a je veľmi podobný prirodzenej bielkovine (faktor stimulujúci kolónie granulocytov), ktorú produkuje vaše telo.

Grasustek sa používa na skrátenie doby trvania neutropénie (nízky počet bielych krviniek) a zníženie výskytu febrilnej neutropénie (nízky počet bielych krviniek s horúčkou), ktorá môže byť zapríčinená používaním cytotoxickéj chemoterapie (lieky, ktoré ničia rýchlo rastúce bunky). Biele krvinky sú dôležité, pretože pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciou. Tieto bunky sú veľmi citlivé na účinky chemoterapie, ktorá môže zapríčiniť pokles počtu týchto buniek vo vašom tele. Ak počet bielych krviniek poklesne na nízku hladinu, ich nedostatok spôsobí neschopnosť tela bojovať s baktériami a zvýšené riziko infekcií.

Váš lekár vám dal Grasustek s cieľom podporiť vašu kostnú dreň (časť kosti, kde sa tvoria krvinky), aby produkovala viac bielych krviniek, ktoré pomôžu vášmu telu v boji s infekciami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grasustek

Nepoužívajte Grasustek

- Ak ste alergický na pegfilgrastim, filgrastim, *E. coli* alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Grasustek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás vyskytne alergická reakcia vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, ťažkostí s dýchaním, opuchu tváre (anafylaxia), začervenania a návalu tepla, kožnej vyrážky a svrbenia kože.
- ak sa u vás vyskytne kašeľ, horúčka a ťažkosti s dýchaním. To môže byť príznakom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak máte niektorý z nasledujúcich alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov:
 - opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosti s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. To môžu byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela (pozri časť 4).
- ak sa u vás objaví bolesť v oblasti brucha vľavo hore alebo v hornej časti ramena. To môže byť prejavom problémov s vašou slezinou (splenomegália).
- ak ste nedávno mali závažnú infekciu pľúc (pneumónia), tekutinu v pľúcach (pľúcny edém), zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) alebo abnormálny výsledok röntgenologického vyšetrenia hrudníka (infiltrácia pľúc).
- ak viete o nejakej zmene počtu krviniek (napr. zvýšenie počtu bielych krviniek alebo anémia) alebo znížení počtu krvných doštičiek, čo spôsobuje zníženie schopnosti krvi zrážať sa (trombocytopénia). Váš lekár vás možno bude chcieť podrobnejšie sledovať.
- ak máte kosáčikovitú anémiu. Váš lekár môže sledovať váš zdravotný stav dôkladnejšie.
- ak ste pacientom s rakovinou prsníka alebo pľúc, Grasustek v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou môže zvýšiť riziko predrakovinového krvného ochorenia nazývaného myelodysplastický syndróm (MDS) alebo rakoviny krvi s názvom akútna myeloidná leukémia (AML). Medzi príznaky môže patriť únava, horúčka a náchylnosť na modriny alebo krvácanie.
- ak máte náhle prejavy alergie, ako je vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, môžu to byť prejavy závažnej alergickej reakcie.
- ak máte príznaky zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou ide krv zo srdca do tela), toto bol zriedkavo hlásený u pacientov s rakovinou a zdravých darcov. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, bolesť brucha, malátnosť, bolesť chrbtice a zvýšenie markerov zápalu. Ak sa u vás objavia tieto príznaky, povedzte to lekárovi.

Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krv a moč, pretože Grasustek môže poškodiť drobné filtre v obličkách (glomerulonefritída).

Pri používaní Grasusteku boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm). Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte Grasustek používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Poradte sa so svojím lekárom o tom, aké sú riziká vzniku rakoviny krvi. Ak sa u vás vyvinie alebo je pravdepodobné, že sa u vás vyvinie rakovina krvi, nepoužívajte Grasustek, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Strata odpovede na pegfilgrastim

Ak u vás nastane strata odpovede alebo zlyhá schopnosť udržať odpoveď na liečbu pegfilgrastimom, váš lekár bude skúmať príčiny, vrátane toho, či sa vám vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu pegfilgrastimu.

Iné lieky a Grasustek

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Grasustek nebol skúšaný u tehotných žien. Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek,

- ak ste tehotná alebo dojčíte,

- ak si myslíte, že ste tehotná alebo
- ak plánujete otehotnieť.

Ak počas liečby Grasustekom otehotníte, informujte, prosím, svojho lekára.

Pokiaľ vám lekár neodporučí inak, ak používate Grasustek, dojčenie musíte ukončiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Grasustek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Grasustek obsahuje sorbitol (E420) a sodík

Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každej 6 mg dávke, čo zodpovedá 50 mg/ml.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 6mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Grasustek

Vždy používajte Grasustek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajná dávka je 6 mg formou jednej subkutánnej injekcie (injekcia pod kožu), ktorá sa má podať minimálne 24 hodín po poslednej dávke chemoterapie na konci každého cyklu chemoterapie.

Samopodanie injekcie Grasusteku

Váš lekár môže rozhodnúť, že bude pre vás výhodnejšie, ak si injekciu Grasusteku budete podávať sami. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako si máte Grasustek sami podať. Nepokúšajte sa podať si injekciu sami, ak ste v tom neboli zaškolený/-á.

Ďalšie pokyny na to, ako si správne sám/sama podať Grasustek nájdete v časti na konci tejto písomnej informácie.

Grasustek prudko nepretrepávajte, môže to ovplyvniť jeho aktivitu.

Ak použijete viac Grasusteku, ako máte

Ak použijete viac Grasusteku, ako máte, kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Grasustek

Ak ste zabudli na dávku Grasusteku, kontaktujte svojho lekára, aby ste zistili, kedy si máte podať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prosím, okamžite oznámte svojmu lekárovi ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov:

- opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo.

Môžu to byť príznaky menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sa vyskytujúceho ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktoré spôsobuje vytekanie krvi z

malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť v kostiach. Váš lekár vám odporučí, čo môžete na zmiernenie bolesti užívať.
- nevoľnosť a bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť v mieste vpichu.
- celková bolesť a bolesti kĺbov a svalov.
- vo vašej krvi sa môžu objaviť niektoré zmeny, ktoré sa však zistia pri pravidelnom vyšetrení krvi. Na krátky čas môže dôjsť k zvýšeniu počtu bielych krviniek. Môže sa vám znížiť počet krvných doštičiek, čo môže viesť k tvorbe podliatin.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- reakcie alergického typu, vrátane začervenania a návalu tepla, kožnej vyrážky a vyvýšených oblastí na koži, ktoré svrbia.
- závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie (slabosť, pokles krvného tlaku, sťažené dýchanie, opuch tváre).
- zväčšenie sleziny.
- ruptúra (prasknutie) sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny viedli k úmrtiu. Je dôležité, aby ste okamžite vyhľadali svojho lekára potom, ako sa u vás objavia bolesti v ľavej hornej časti brucha alebo v ľavom ramene, pretože môžu súvisieť s problémami vašej sleziny.
- ťažkosti s dýchaním. Ak máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním, informujte o tom, prosím, svojho lekára.
- pozoroval sa Sweetov syndróm (modrasté, bolestivé vyvýšené plôšky na koži končatín a niekedy aj na tvári a krku, sprevádzané horúčkou), hoci aj iné faktory môžu mať význam pri jeho vzniku.
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev kože).
- poškodenie maličkých filtrov vo vašich obličkách (glomerulonefritída).
- začervenanie v mieste vpichu.
- vykašliavanie krvi (hemoptýza).
- ochorenia krvi (myelodysplastický syndróm [MDS] alebo akútna myeloidná leukémia [AML]).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou ide krv zo srdca do tela), pozri časť 2.
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie).
- Stevensov-Johnsonov syndróm, ktorý sa môže prejavovať ako červenkasté terčovité alebo kruhovité flaky často s pľuzgiermi uprostred na trupe, odlupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a očiach a môže mu predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Ak na sebe spozorujete tieto príznaky, prestaňte Grasustek používať a okamžite kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc. Pozri tiež časť 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Grasustek.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Grasustek môžete vybrať z chladničky a uchovávať pri izbovej teplote (nie vyššej ako 30°C) počas maximálne 3 dní. Keď injekčná striekačka vybraná z chladničky dosiahla izbovú teplotu (nie vyššiu ako 30°C), musí byť použitá do 3 dní, alebo zlikvidovaná.

Neuchovávajúte v mrazničke. Grasustek môže byť použitý, ak bol jedenkrát neúmyselne zamrazený na menej ako 24 hodín.

Obal uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený, alebo sú v ňom prítomné častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Grasustek obsahuje

- Liečivo je pegfilgrastim. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú octan sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda na injekciu (pozri časť 2).

Ako vyzerá Grasustek a obsah balenia

Grasustek je číry, bezfarebný injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (6 mg/0,6 ml).

Každé balenie obsahuje 1 sklenenú naplnenú injekčnú striekačku s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a s krytom ihly. Injekčné striekačky sú dodávané s automatickým bezpečnostným chráničom ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Ελλάδα

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

Hrvatska

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

България

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

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

România

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

Česká republika

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

Eesti

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Latvija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.
<http://www.ema.europa.eu>.

Polska

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

Österreich

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

Slovenská republika

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

Deutschland

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

Sverige, Danmark, Norge

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

Lietuva

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

Slovenija

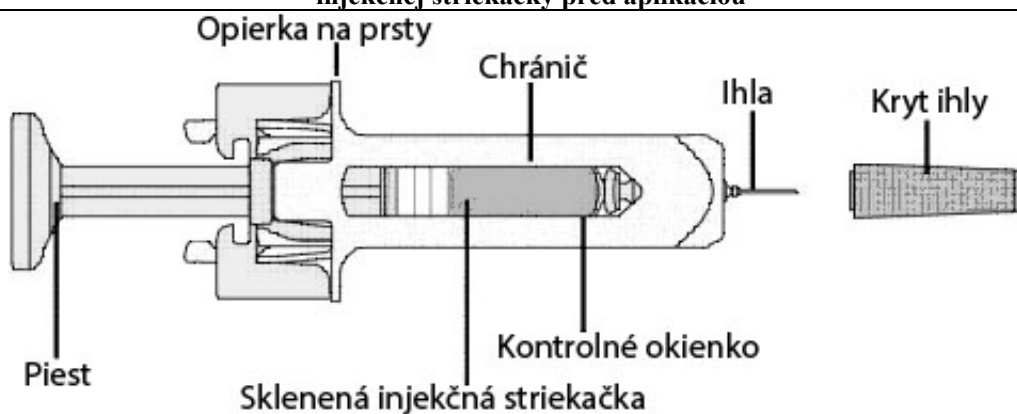
Distribucija
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Avstrija
Tel: +43 3136 82577

France

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

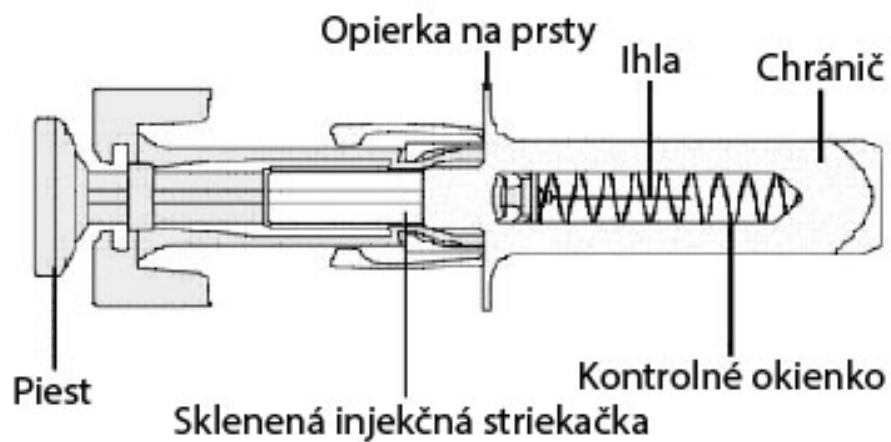
Pokyny na používanie:

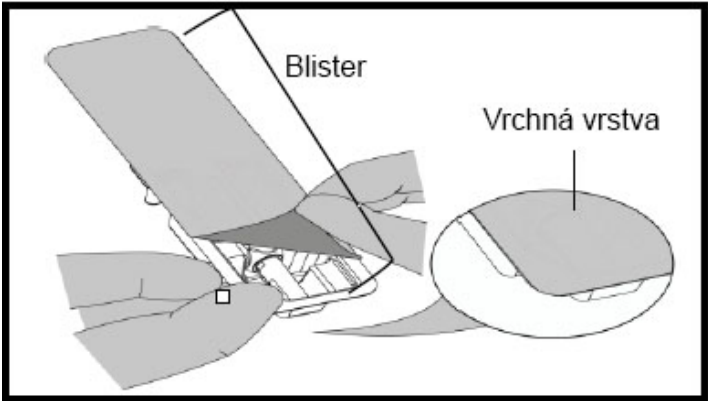
**Opis jednotlivých častí
injekčnej striekačky pred aplikáciou**

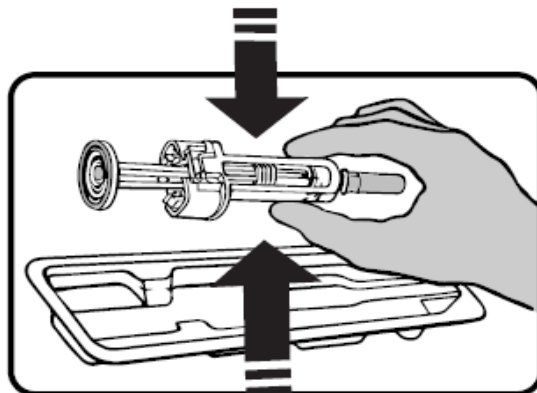


Upozornenie: Pri príprave injekčnej striekačky sa vyhnite kontaktu s piestom a ihlou. Bezpečnostné zariadenie sa zvyčajne aktivuje tlakom piestu na striekačku.

**Injekčná striekačka po podaní
(Chránič je uvoľnený a zakrýva ihlu)**



Dôležité	
Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Grasustek s automatickým chráničom ihly si prečítajte tieto dôležité informácie: • Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, ak ste neboli zvlášť poučený/-á vašim lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom. • Grasustek sa podáva vo forme injekcie do tkaniva, ktoré je priamo pod kožou (subkutánne podanie). ✗ Neodstraňujte sivý kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, pokiaľ nie ste pripravený/-á na injekčné podanie. ✗ Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Použite novú-naplnenú injekčnú striekačku a zatelefonujte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi. ✗ Nepokúšajte sa aktivovať naplnenú injekčnú striekačku pred podaním injekcie. ✗ Nepokúšajte sa odstrániť priehľadný chránič naplnenej injekčnej striekačky z naplnenej injekčnej striekačky. ✗ Nepokúšajte sa pred podaním injekcie odstrániť oddeliteľný štítok na valci naplnenej injekčnej striekačky. Zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi, ak máte nejaké otázky.	
1. krok: Príprava	
A.	Vyberte blister s naplnenou injekčnou striekačkou z obalu a pripravte si pomôcky potrebné na podanie injekcie: alkoholové tampóny, kúsok vaty alebo štvorec gázy, náplast' a nádobu na ostré predmety (nie je priložená). Pre príjemnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku pred aplikáciou stáť pri izbovej teplote približne 30 minút. Poriadne si umyte ruky mydlom a vodou. Novú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky si položte na čisté, dobre osvetlené pracovné miesto. ✗ Nepokúšajte sa zohrievať injekčnú striekačku v horúcej vode ani v mikrovlnnej rúre. ✗ Nevystavujte naplnenú injekčnú striekačku priamemu slnečnému svetlu. ✗ Naplnenou injekčnou striekačkou netraste. Naplnené injekčné striekačky uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
B.	Upozornenia/opatrenia: Skontrolujte, že v balení nie sú žiadne uvoľnené súčasti alebo tekutina. V prípade pochybností toto balenie NEOTVÁRAJTE a namiesto neho zoberte iné. Blister otvorte tak, že z neho stiahnete celú vrchnú vrstvu na zadnej strane tak, ako je to znázornené.
	
C.	Upozornenia/opatrenia: NEDVÍHAJTE liek za piest alebo kryt ihly. Vyberte naplnenú striekačku z blistra, ako je to znázornené.



D. **Preskúmajte obsah lieku v kontrolnom okienku naplnenej striekačky.**

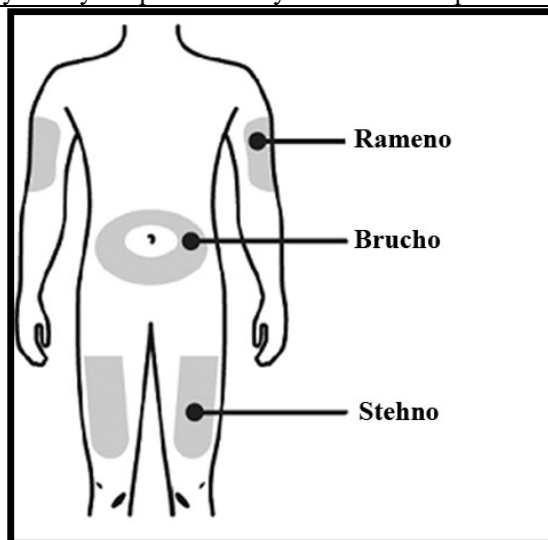
✗ **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku:

- Ak je liek zakalený alebo obsahuje častice. Musí to byť číry a bezfarebný roztok.
- Ak sa zdajú niektoré časti prasknuté alebo poškodené.
- Ak chýba sivý kryt ihly alebo nie je bezpečne nasadený.
- Ak uplynul posledný deň mesiaca dátumu expirácie uvedeného na etikete.

Vo všetkých prípadoch volajte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

2. krok: Dokončenie prípravy

A. **Dôkladne si umyte ruky. Pripravte si a vyčistite miesto vpichu.**



Môžete použiť:

- Hornú časť stehna.
- Brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka.
- Vonkajšiu oblasť hornej časti ramena (len, ak vám injekciu podáva niekto iný).

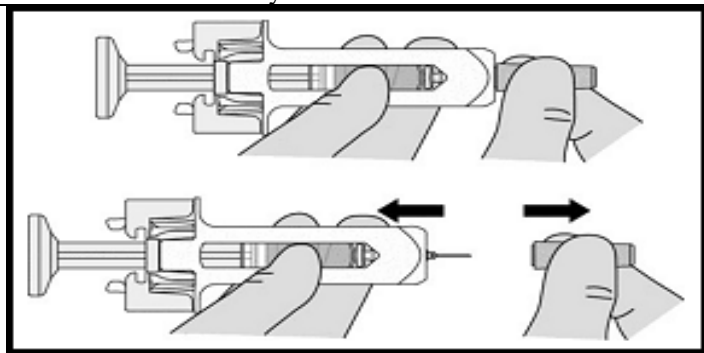
Vyčistite miesto injekcie alkoholovým tampónom. Kožu nechajte vysušiť.

✗ **Nedotýkajte sa** miesta vpichu pred podaním.

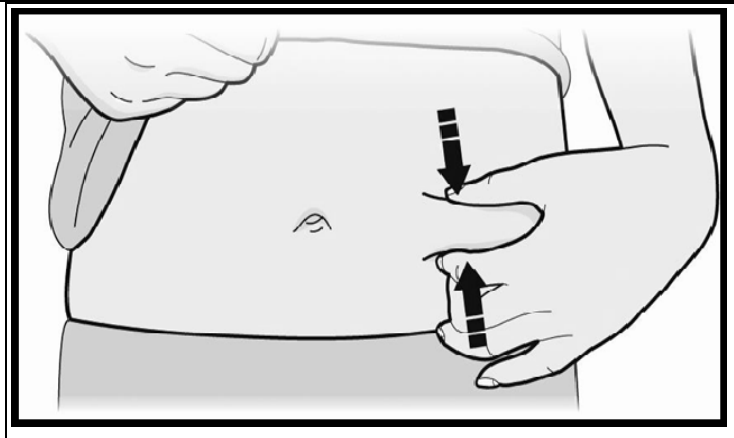


Neaplikujte do oblastí, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo s podliatinami. Neaplikujte injekciu do oblastí s jazvami alebo striami.

B.	Upozornenia/opatrenia: NEOTÁČAJTE krytom ihly ani sa nedotýkajte ihly či piesta. Stiahnite kryt ihly rovným ťahom tak, ako je znázornené, a manipulujte s chráničom tak, aby sa predišlo zraneniu a ohnuti ihly.
-----------	--



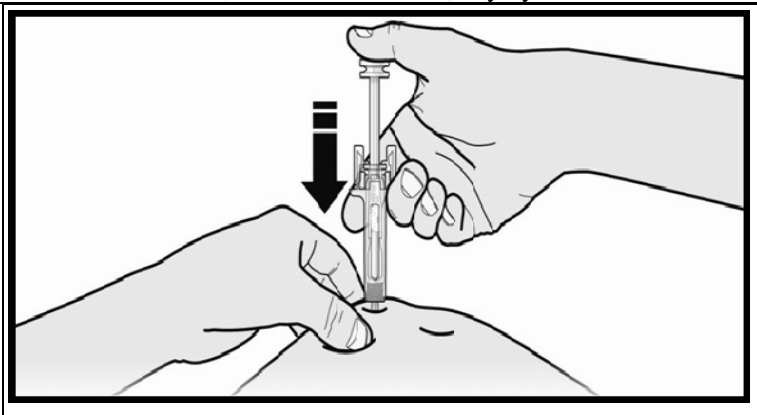
C.	Uchopte miesto vpichu tak, aby ste vytvorili pevný povrch.
-----------	--



Je dôležité vytvorenú riasu počas aplikácie stále držať.

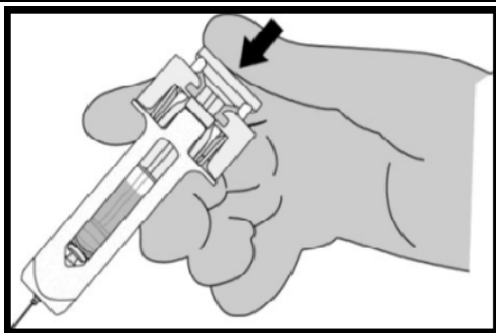
3. krok: Injekčná aplikácia

A.	VPICHNITE ihlu do kože. Zatlačte piest pomocou opierok na prsty. Piest zatlačte maximálne, ako to bude možné, aby vytlačil všetok roztok.
-----------	---

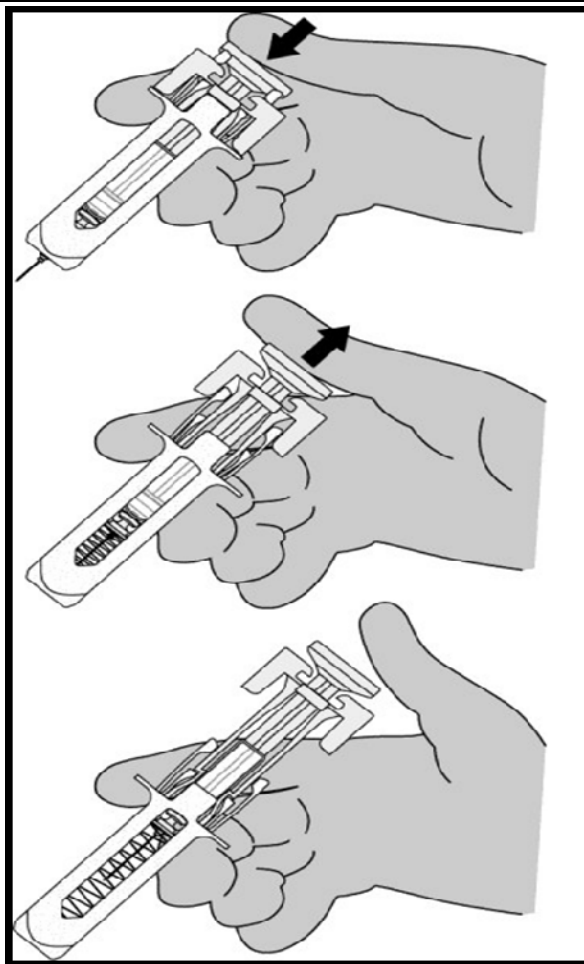


✗ Nedotýkajte sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

B.	Aby sa aktivoval automatický chránič, musí byť podaná celá dávka.
-----------	---



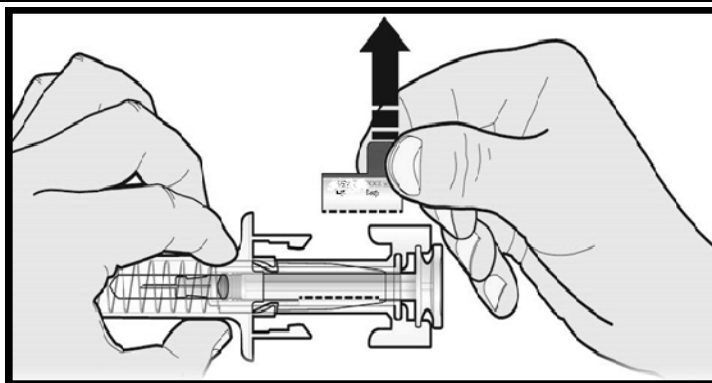
- C.
- Po dokončení aplikácie injekcie postupujte jedným z nasledovných spôsobov:
- Vyberte ihlu z miesta podania injekcie a piest uvoľnite, až kým nebude celá ihla zakrytá chráničom.
 - Uvoľnite piest, kým nebude ihla zakrytá a potom vyberte injekčnú striekačku z miesta podania injekcie.



Upozornenia/opatrenia: Ak sa chránič neaktivuje alebo aktivuje iba čiastočne, striekačku zlikvidujte bez nasadenia krytu ihly.

Iba pre zdravotníckych pracovníkov

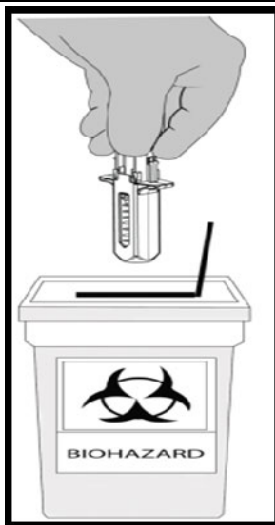
Obchodný názov podávaného lieku sa má zreteľne zaznamenať v dokumentácii pacienta.



Otáčajte piestom a etiketu dajte do takej polohy, aby ste mohli odstrániť etiketu injekčnej striekačky.

4. krok: Ukončenie

- | | |
|----|---|
| A. | Použitý liek okamžite zlikvidujte do nádoby na ostré predmety alebo podľa návodu vášho zdravotníckeho pracovníka. |
|----|---|



Lieky sa majú likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať liek, ktorý už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Injekčnú striekačku a kontajner na ostré predmety uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- ✗ Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte** opakovane.
- ✗ Naplnené injekčné striekačky **nerecyklujte** ani neodhadzujte do domového odpadu.

- | | |
|----|-----------------------------|
| B. | Skontrolujte miesto vpichu. |
|----|-----------------------------|

Ak spozorujete krv, pritlačte kúsok vaty alebo štvorec gázy na miesto vpichu. Miesto vpichu **nemasírujte**. V prípade potreby prelepte náplastou.