

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stimufend 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим (pegfilgrastim)* в 0,6 ml инжекционен разтвор. Концентрацията е 10 mg/ml на базата само на протеин**.

*Произведен от клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология, последвано от конюгация с полиетиленгликол (ПЕГ).

**Концентрацията е 20 mg/ml, ако е включена частта от молекулата на ПЕГ.

Активността на този продукт не трябва да се сравнява с активността на други пегилирани или непегилирани протеини от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при възрастни пациенти, лекувани с цитотоксична химиотерапия поради злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Stimufend трябва да бъде започната и наблюдавана от лекар с опит в онкологията и/или хематологията.

Дозировка

За всеки химиотерапевтичен цикъл се препоръчва една доза 6 mg (една предварително напълнена спринцовка) от Stimufend, приложена най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и при тези с терминална бъбречна недостатъчност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим при деца все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Stimufend се инжектира подкожно. Инжекциите трябва да се поставят в бедрото, корема или горната част на ръката.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Ограничени клинични данни предполагат сравним ефект относно времето за възстановяване от тежка неутропения за пегфилграстим, отнесен към филграстим при пациенти с *de novo* остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (вж. точка 5.1). Въпреки това, дългосрочните ефекти на пегфилграстим не са установени при ОМЛ; по тази причина трябва да се използва с внимание при тази популация пациенти.

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор (G-CSFs) може да спомогне за растежа на миелоидни клетки *in vitro* и сходни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са били изследвани при пациенти с миелодиспластичен синдром, хронична миелоидна левкемия и при пациенти с вторична ОМЛ; поради това не трябва да се използва при такива пациенти. Специално внимание трябва да се обърне за разграничаване на диагнозата бластна трансформация при хронична миелоидна левкемия от ОМЛ.

Безопасността и ефикасността на приложението на пегфилграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ на възраст < 55 години с цитогенетика t(15;17) не са установени.

Не е изследвана безопасността и ефикасността на пегфилграстим при пациенти, получаващи високи дози химиотерапия. Този лекарствен продукт не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените схеми на прилагане.

Белодробни нежелани реакции

След прилагане на G-CSF се съобщава за белодробни нежелани реакции, по-специално интерстициална пневмония. Пациенти с настояща анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск (вж. точка 4.8).

Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, в комбинация с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушаване на белодробната функция, заедно с увеличен брой неутрофили, могат да бъдат първите белези на Остър Респираторен Дистрес Синдром (ARDS). При такива обстоятелства пегфилграстим трябва да се прекрати по преценка на лекаря и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Гломерулонефрит

Има съобщения за гломерулонефрит при пациенти, приемащи филграстим и пегфилграстим. Като цяло, събитията на гломерулонефрит преминават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост след прилагане на G-CSF и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на пегфилграстим се съобщава за случаи на спленомегалия, които обикновено са безсимптомни и случаи на руптура на слезката, включително някои с летален изход (вж. точка 4.8). Затова големината на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клинично изследване, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да бъде подозирана при пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в рамото върхово.

Тромбоцитопения и анемия

Самостоятелното лечение с пегфилграстим не изключва тромбоцитопения и анемия, защото пълната доза миелосупресивна химиотерапия се поддържа по назначената схема. Препоръчва се редовно наблюдение на тромбоцитния брой и хематокрита. Необходимо е специално внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб

В условията на постмаркетингово обсервационно проучване, пегфилграстим в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия се свързва с развитието на миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.8). Да се наблюдават пациентите с карцином на млечната жлеза и белия дроб за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

Сърповидноклетъчна анемия

Сърповидно-клетъчни кризи са били свързвани с употребата на пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.8). Затова лекарите трябва да бъдат внимателни, когато предписват пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест, да следят подходящите клинични параметри и лабораторния статус и да бъдат внимателни за възможна връзка на този лекарствен продукт с увеличаване на слезката и вазо-оклузивни кризи.

Левкоцитоза

При по-малко от 1% от пациентите, получаващи пегфилграстим, е наблюдаван брой на белите кръвни клетки (WBC) от $100 \times 10^9/l$ или повече. Не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, които директно могат да се обяснят със степента на левкоцитозата. Такова увеличение на белите кръвни клетки е преходно, типично се наблюдава 24-48 часа след приложението и е в съответствие с фармакодинамичните ефекти на този лекарствен продукт. В съответствие с клиничните ефекти и вероятността от левкоцитоза, броят на WBC трябва да се проследява на редовни интервали по време на лечението. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, този лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно.

Свръхчувствителност

Има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при начално или последващо лечение при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Преустановете окончателно лечението с пегфилграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте пегфилграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пегфилграстим или филграстим. Ако се появи сериозна алергична реакция, трябва да се приложи подходящо лечение и внимателно проследяване на пациента за няколко дни.

Синдром на Stevens-Johnson

Синдром на Stevens-Johnson, който може да е животозастрашаващ или с летален изход, се съобщава рядко във връзка с лечението с пегфилграстим. Ако пациентът развие синдром на Stevens-Johnson при употребата на пегфилграстим, лечението с пегфилграстим никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо пегфилграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Други предупреждения

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим за мобилизиране на кръвни прогениторни клетки при пациенти или здрави донори не са адекватно оценявани.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергични реакции.

Повишената хемопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни образни находки. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 6 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради потенциалната чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към цитотоксичната химиотерапия, пегфилграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след прилагането на цитотоксична химиотерапия. В клинични проучвания, пегфилграстим е бил прилаган безопасно 14 дни преди химиотерапията. Едновременното приложение на пегфилграстим с друго химиотерапевтично средство не е било изследвано при пациентите. При животински модели едновременното приложение на пегфилграстим и 5-флуороурацил (5-FU) или други антиметаболити показва потенциране на миелосупресията.

Възможните взаимодействия с други хемопоетични растежни фактори и цитокини не са били конкретно изследвани в клинични проучвания.

Потенциалът за взаимодействие с литий, който също спомага за освобождаването на неутрофили, не е изследван конкретно. Не съществуват данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са оценявани при пациенти, получаващи химиотерапия, свързана със забавена миелосупресия напр. нитрозурей.

Метаболитни проучвания или такива за специфични взаимодействия не са провеждани, обаче клиничните проучвания не показват взаимодействие на пегфилграстим с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на пегфилграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пегфилграстим не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на пегфилграстим/метаболитите в кърмата, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с пегфилграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Пегфилграстим не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при мъжки или женски плъхове в кумулативни седмични дози, приблизително 6 до 9 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора (въз основа на телесната повърхност) (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пегфилграстим не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са костна болка (много чести $\geq 1/10$) и мускулно-скелетна болка (чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$). В повечето случаи костната болка е с лека до умерена тежест, преходна и може да се контролира при повечето пациенти със стандартни аналгетици.

Реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея, еритем, зачервяване на лицето и хипотония, са настъпвали при начално или последващо лечение с пегфилграстим (нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, могат да се появят при пациенти, получаващи пегфилграстим (нечести) (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) при онкологични пациенти, подложени на химиотерапия след приложение на G-CSF; вижте точка 4.4 и точка „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу.

Спленомегалията, в повечето случаи безсимптомна, е нечеста.

Руптура на слезката, включително някои фатални случаи, се съобщава нечесто след приложение на пегфилграстим (вж. точка 4.4).

Съобщавани са нечести белодробни нежелани реакции, включително интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза. Нечесто някои случаи са довели до дихателна недостатъчност или ARDS, който може да бъде фатален (вж. точка 4.4).

Съобщавани са изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (нечести при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, съобщавани от клинични изпитвания и спонтанно съобщаване. Таблицата е според системно-органната класификация по MedDRA. Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Миелодиспластичен синдром ¹ Остра миелоидна левкемия ¹	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения ¹ Левкоцитоза ¹	Сърповидно-клетъчна анемия с криза ² ; Спленомегалия ² ; Руптура на слезката ²	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност; Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишаване на пикочната киселина	
Нарушения на нервната система	Главоболие ¹			
Съдови нарушения			Синдром на нарушена капилярна пропускливост ¹	Аортит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Остър респираторен дистрес синдром ² ; Белодробни нежелани реакции (интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза); Хемоптиза	Белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ¹			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) ^{1,2} Кожен васкулит ^{1,2}	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Костна болка	Мускулно-скелетна болка (миалгия, артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка, болка във врата)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Гломерулонефрит ²	

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка на мястото на инжектиране ¹ Гръдна болка от несърдечен произход	Реакции на мястото на инжектиране ²	
Изследвания			Повишаване на лактатдехидрогеназата и алкалната фосфатаза ¹ Преходно повишаване на LFT's за ALT или AST ¹	

¹ Вижте по-долу точка „Описание на избрани нежелани реакции”.

² Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово проследяване, но не е наблюдавана при рандомизирани, контролирани клинични проучвания при възрастни. Категорията честота е определена чрез статистическо изчисление въз основа на 1 576 пациенти, получавали пегфилграстим в девет рандомизирани клинични проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщавани са нечести случаи на синдром на Sweet, въпреки че в някои случаи роля могат да играят и подлежащи хематологични злокачествени заболявания.

Съобщавани са нечести случаи на кожен васкулит при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи пегфилграстим, е неизвестен.

Реакции на мястото на инжектиране, включително еритем на мястото на инжектиране (нечести), както и болка на мястото на инжектиране (чести) са наблюдавани при първоначално или последващо лечение с пегфилграстим.

Съобщавани са чести случаи на левкоцитоза (брой на белите кръвни клетки [WBC] > 100 x 10⁹/l) (вж. точка 4.4).

Обратими, леки до умерени повишавания на пикочната киселина и алкалната фосфатаза без придружаващи клинични ефекти са нечести; обратими, леки до умерени повишавания на лактатдехидрогеназата без придружаващи клинични ефекти са нечести при пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия.

Гадене и главоболие са наблюдавани много често при пациенти, получаващи химиотерапия.

При пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия, са наблюдавани нечести повишения в стойностите на чернодробните функционални тестове (LFTs) за аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST). Тези повишения са преходни и стойностите се възстановяват до изходните.

Наблюдаван е повишен риск от МДС/ОМЛ след лечение с пегфилграстим съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия в епидемиологично проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.4).

Съобщавани са чести случаи на тромбоцитопения.

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при постмаркетинговата употреба на G-CSF. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали

злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. По-висока честота на сериозни нежелани реакции е била наблюдавана при по-малки деца на възраст 0-5 години (92%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 и 12-21 години съответно (80% и 67%) и възрастни. Най-честата съобщавана нежелана реакция е костна болка (вж. точки 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Единични дози 300 µg/kg са прилагани подкожно на ограничен брой здрави доброволци и пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, без сериозни нежелани реакции. Нежеланите реакции са подобни на тези при пациентите, получаващи по-ниски дози пегфилграстим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимулатори, колониостимулиращи фактори; АТС код: L03AA13

Stimufend е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) е гликопротеин, който регулира образуването и освобождаването на неутрофили от костния мозък. Пегфилграстим е ковалентно съединение на рекомбинантния човешки G-CSF (r-metHuG-CSF) с една молекула 20 kd полиетиленгликол (PEG).

Поради намаления бъбречен клирънс пегфилграстим е дългозадържаща се форма на филграстим. Пегфилграстим и филграстим показват еднакъв модел на действие, причинявайки значително увеличаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, с малко увеличаване на моноцитите и/или лимфоцитите. Сходно с филграстим, неутрофилите, образувани в отговор на пегфилграстим показват нормална или увеличена функция при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства върху човешките ендотелни клетки. G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки, включително малигнени клетки *in vitro*, сходен ефект може да бъде наблюдаван *in vitro* и при някои немиелоидни клетки.

В две рандомизирани, двойнослепи, пилотни проучвания при пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза II-IV стадий, провели миелосупресивна химиотерапия, състояща се от доксорубицин и доцетаксел, употребата на единична доза пегфилграстим през цикъла намалява по същия начин продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения, както и наблюдаваните при ежедневната употреба на филграстим (средно 11-дневно приложение). Съобщава се, че тази схема при липсата на подкрепа от растежен фактор води до средна продължителност на степен 4 неутропения от 5-7 дни и 30-40% честота на фебрилна неутропения. В едно проучване (n = 157), при което е използвана 6 mg фиксирана доза пегфилграстим, средната продължителност на неутропенията от степен 4 за групата на

пегфилграстим е 1,8 дни, в сравнение с 1,6 дни в групата на филграстим (разлика 0,23 дни, 95% доверителен интервал -0,15, 0,63). За целия период на проучването, честотата на фебрилната неутропения е била 13% при пациенти, лекувани с пегфилграстим, в сравнение с 20% при пациенти, лекувани с филграстим (разлика 7%, 95% доверителен интервал от -19%, 5%). Във второ изпитване (n = 310), при което се използва адаптирана спрямо теглото доза (100 µg/kg), средната продължителност на неутропенията от степен 4 в групата с пегфилграстим е била 1,7 дни, в сравнение с 1,8 дни в групата с филграстим (разлика 0,03 дни 95% доверителен интервал -0,36, 0,30). Общата честота на фебрилната неутропения е била 9% при пациенти, лекувани с пегфилграстим и 18% при пациенти, лекувани с филграстим (разлика 9%, 95% доверителен интервал от -16,8%, -1,1%).

В плацебо-контролирано, двойносляпо проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза, ефектът на пегфилграстим върху честотата на фебрилната неутропения е бил оценяван след прилагане на химиотерапевтична схема, свързана с фебрилна неутропения при честота 10-20% (доцетаксел 100 mg/m² всеки 3 седмици за 4 цикъла). Рандомизирани са били деветстотин двайсет и осем пациенти, така че да получават или една доза пегфилграстим, или плацебо, приблизително 24 часа (ден 2) след химиотерапията във всеки цикъл. Честотата на фебрилната неутропения е била по-ниска за пациентите, рандомизирани да получават пегфилграстим, в сравнение с плацебо (1% спрямо 17%, p < 0,001). Честотата на хоспитализациите и i.v. употреба на антиинфекциозни средства, свързана с клиничната диагноза фебрилна неутропения е била по-ниска в групата на пегфилграстим, в сравнение с плацебо групата (1% спрямо 14%, p < 0,001; и 2% спрямо 10%, p < 0,001).

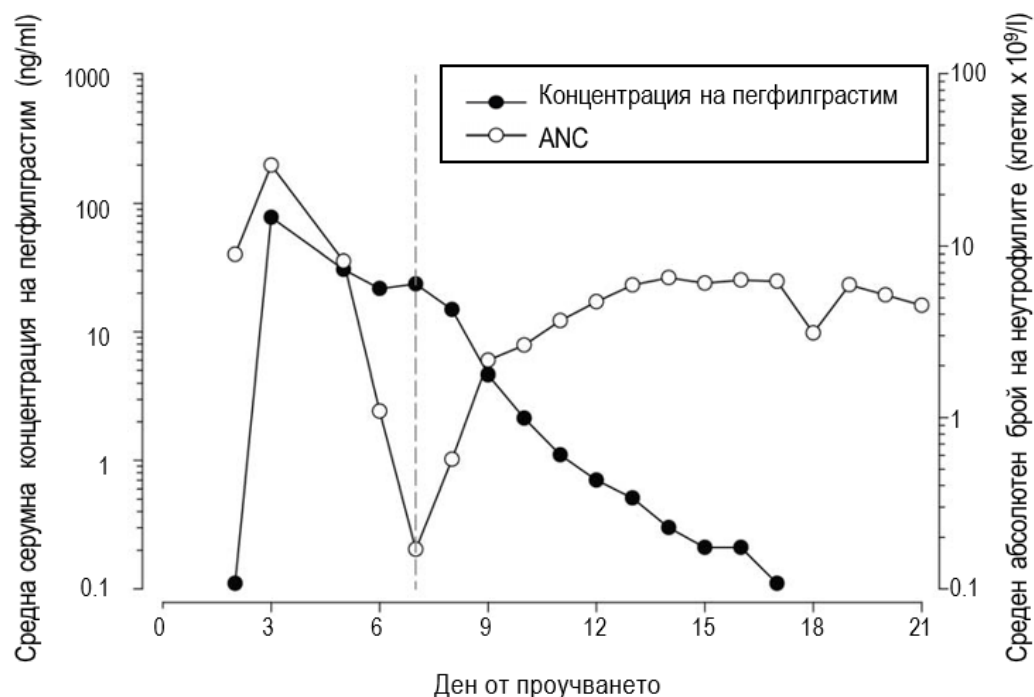
В малко (n = 83), фаза II рандомизирано, двойносляпо проучване при пациенти, получаващи химиотерапия по повод *de novo* остра миелоидна левкемия е сравняван пегфилграстим (единична доза от 6 mg) с филграстим, приложени по време на индукционна химиотерапия. Установено е, че средното време за възстановяване от тежка неутропения е било 22 дни и при двете терапевтични групи. Не е изследван резултата за продължителен период от време (вж. точка 4.4).

Във фаза II (n = 37) на многоцентрово, рандомизирано, открито проучване при педиатрични пациенти със сарком, получаващи 100 µg/kg пегфилграстим след 1 цикъл на химиотерапия с винкристин, доксорубицин и циклофосфамид (VAdriaC/IE) е била наблюдавана по-голяма продължителност на тежка неутропения (неутрофили < 0,5 × 10⁹/l) при по-малки деца на възраст 0-5 години (8,9 дни), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 6 дни и 3,7 дни) и възрастни. В допълнение е била наблюдавана по-висока честота на фебрилна неутропения при по-малки деца на възраст 0-5 години (75%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 70% и 33%) и възрастни (вж. точки 4.8 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След единична подкожна доза пегфилграстим, пикови серумни концентрации на пегфилграстим се появяват на 16 до 120 часа след прилагането и серумните концентрации на пегфилграстим се поддържат през целия период на неутропения след миелосупресивна химиотерапия. Елиминирането на пегфилграстим е нелинейно по отношение на дозата; серумният клирънс на пегфилграстим намалява с увеличаване на дозата. Изглежда пегфилграстим се елиминира основно чрез неутрофил-медиран клирънс, който при по-високи дози се насища. В съответствие с механизма на саморегулация на клирънса, серумната концентрация на пегфилграстим намалява бързо в началото на неутрофилното възстановяване (вж. фигура 1).

Фигура 1. Профил на средната серумна концентрация на пегфилграстим и на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) при пациенти, лекувани с химиотерапия, след инжектиране на единична доза 6 mg



Поради неутрофил-медирания механизъм на клирънса, не се очаква фармакокинетиката на пегфилграстим да бъде повлияна при бъбречно или чернодробно увреждане. В едно открито проучване с единична доза ($n = 31$) е установено, че различните стадии на бъбречно увреждане, включително терминално бъбречно заболяване, не са оказали влияние върху фармакокинетиката на пегфилграстим.

Старческа възраст

Ограничени данни показват, че фармакокинетиката на пегфилграстим при пациенти в старческа възраст (> 65 години) е сходна с тази при възрастни.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на пегфилграстим е била изследвана при 37 педиатрични пациенти със сарком, които са получавали 100 $\mu\text{g/kg}$ пегфилграстим след приключване на VAdriaC/IE химиотерапия. Групата в най-млада възраст (0-5 години) е имала по-висока средна експозиция на пегфилграстим (AUC) ($\pm$ стандартно отклонение) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g час/ml}$), отколкото по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно $22,0 \pm 13,1 \mu\text{g час/ml}$ и $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g час/ml}$) (вж. точка 5.1). С изключение на групата в най-млада възраст (0-5 години), средната AUC при педиатрични пациенти изглежда подобна на тази при възрастни пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза II-IV стадий и които получават 100 $\mu\text{g/kg}$ пегфилграстим след приключване на доксорубицин/доцетаксел (вж. точки 4.8 и 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно прилагане показват очакваните фармакологични ефекти, включващи повишаване на левкоцитния брой, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и увеличаване на слезката.

Не се наблюдават нежелани ефекти в поколението на бременни плъхове, получавали пегфилграстим подкожно, но при зайци е доказано, че пегфилграстим причинява ембрио/фетална токсичност (загуба на ембриона) в кумулативни дози, надхвърлящи приблизително 4 пъти препоръчителната доза при хора, което не е наблюдавано, когато бременни зайци са били изложени на препоръчителната доза при хора. При проучвания при плъхове е доказано, че пегфилграстим може да преминава през плацентата. Проучвания при плъхове показват, че репродуктивните способности, фертилитета, естрогенния цикъл, дните между чифтосването и коитуса и интраутеринната преживяемост не се повлияват от пегфилграстим, приложен подкожно. Значението на тези находки за човека не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат
Сорбитол (E420)
Полисорбат 20
Ледена оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, особено с разтвори на натриев хлорид.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Stimufend може да се излага на стайна температура (не повече от 30°C) еднократно за максимален период от 72 часа. Stimufend, оставен на стайна температура за повече от 72 часа, трябва да се изхвърли.

Да не се замразява.

Съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бромобутилова запушалка с покритие от fluorotec, игла от неръждаема стомана, капачка на иглата и автоматичен предпазител на иглата.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс) (вж. точка 4.4).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,6 ml инжекционен разтвор. Опаковка с една предварително напълнена спринцовка в блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба, разтворът Stimufend трябва да се провери визуално за наличие на видими частици. Трябва да се инжектира само разтвор, който е бистър и безцветен.

Прекаленото разклащане може да доведе до агрегация на пегфилграстим, правейки го биологично неактивен.

Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура за 30 минути, преди да използвате спринцовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1632/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LN
Обединено кралство

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stimufend 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегфилграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml
инжекционен разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат, сорбитол (E420), полисорбат 20, ледена оцетна киселина,
вода за инжекции.
За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Избягвайте енергичното разклащане.
Не използвайте, ако целостта на опаковката е нарушена.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1632/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Stimufend

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА СПРИНЦОВКА С АВТОМАТИЧЕН ПРЕДПАЗИТЕЛ НА
ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stimufend 6 mg инжекция
пегфилграстим

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение
0,6 ml
1 еднодозова предварително напълнена спринцовка



EU/1/22/1632/001

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Stimufend 6 mg инжекция
пегфилграстим
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Stimufend 6 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка пегфилграстим (pegfilgrastim)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stimufend и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stimufend
3. Как да използвате Stimufend
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stimufend
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stimufend и за какво се използва

Stimufend съдържа активното вещество пегфилграстим. Пегфилграстим е белтък, произведен чрез биотехнология в бактерия, наречена *E. coli*. Принадлежи към група белтъци, наречени цитокини и е много сходен с естествения белтък (гранулоцит-колониостимулиращ фактор), изработван от собствения Ви организъм.

Stimufend се използва за намаляване продължителността на неутропенията (нисък брой бели кръвни клетки) и появата на фебрилна неутропения (нисък брой бели кръвни клетки с температура), които могат да бъдат причинени от употребата на цитотоксична химиотерапия (лекарства, които разрушават бързоделещи се клетки). Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на тялото Ви да се пребори с инфекцията. Тези клетки са много чувствителни към ефекта на химиотерапията, която може да причини намаляване броя на тези клетки във Вашия организъм. Ако белите кръвни клетки намалеят до много ниски нива, може във Вашия организъм да няма достатъчно от тях, за да се борят с бактериите и Вие да бъдете изложени на повишен риск от инфекции.

Вашият лекар Ви е дал Stimufend, за да подпомогне Вашия костен мозък (тази част от костите, която произвежда кръвни клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки, които помагат на Вашия организъм да се бори срещу инфекциите.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stimufend

Не използвайте Stimufend

- ако сте алергични към пегфилграстим, филграстим, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Stimufend:

- ако получите алергична реакция, включваща слабост, понижаване на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафилаксия), зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив и участъци от кожата със сърбеж.
- ако имате алергия към латекс. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на латекс и може да причини тежки алергични реакции.
- ако се появи кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Това може да е признак на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС).
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота, и общо чувство на умора.

Това може да са симптоми на заболяване, наречено „Синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото. Вижте точка 4.

- ако получите болка в горната лява част на корема или болка във върха на рамото. Това може да е признак на проблем със слезката (спленомегалия).
- ако наскоро сте имали сериозна белодробна инфекция (пневмония), течност в белите дробове (белодробен оток), възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест) или необичайни промени в рентгенографията на гръдния кош (белодробни инфилтрати).
- ако сте наясно за промени в броя на кръвните клетки (напр. повишаване на белите кръвни клетки или анемия), или намален брой на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава по-внимателно.
- ако имате сърповидно-клетъчна анемия. Вашият лекар може да следи по-внимателно състоянието Ви.
- ако сте пациент с карцином на млечната жлеза или белия дроб, Stimufend в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия може да повиши риска от предраково заболяване на кръвта, наречено миелодиспластичен синдром (МДС), или рак на кръвта, наречен остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Симптомите може да включват умора, треска и лесно посиняване или кървене.
- ако имате внезапни симптоми на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, това може да са признаци на тежка алергична реакция.
- ако имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), това се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Вашият лекар ще проверява кръвта и урината Ви редовно, тъй като Stimufend може да увреди малките структури, които филтрират кръвта в бъбреците (гломерулонефрит).

Съобщава се за тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън) при употребата на пегфилграстим. Спрете използването на пегфилграстим и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от симптомите, описани в точка 4.

Трябва да говорите с Вашия лекар относно рисковете за развитие на рак на кръвта. Ако развиете, или има вероятност да развиете рак на кръвта, не трябва да използвате Stimufend, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар.

Загуба на отговор към пегфилграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с пегфилграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на пегфилграстим.

Други лекарства и Stimufend

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Stimufend не е изпитван при бременни жени. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако:

- сте бременна;
- смятате, че може да сте бременна; или
- планирате да имате бебе.

Ако забременеете по време на лечение със Stimufend, моля, информирайте Вашия лекар.

Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Stimufend, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал друго.

Шофиране и работа с машини

Stimufend не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stimufend съдържа сорбитол (E420) и натриев ацетат

Това лекарство съдържа 30 mg сорбитол във всяка доза от 6 mg, които са еквивалентни на 50 mg/ml. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 6 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Stimufend

Stimufend е за употреба при възрастни на 18 години и повече.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една подкожна инжекция от 6 mg (инжекция под кожата), чрез използването на предварително напълнена спринцовка и трябва да бъде приложена най-малко 24 часа след последната Ви доза химиотерапия в края на всеки цикъл химиотерапия.

Самостоятелно инжектиране на Stimufend

Вашият лекар може да реши, че ще бъде по-удобно за Вас, ако сами си инжектирате Stimufend. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да си поставяте инжекциите самостоятелно. Не се опитвайте да си поставяте инжекции сами, ако не сте обучени.

За допълнителни указания относно това как да си поставяте сами инжекциите с Stimufend, прочетете раздела в края на тази листовка.

Не разклащайте Stimufend енергично, защото това може да повлияе на неговата активност.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Stimufend

Ако сте приложили повече от необходимата доза Stimufend, Вие трябва да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да инжектирате Stimufend

Ако си поставяте сами инжекцията и сте пропуснали дозата си Stimufend, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:

- подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Това може да са симптоми на нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) заболяване, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в костите. Вашият лекар ще Ви каже какво да вземате, за да облекчите болката;
- гадене и главоболие.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка на мястото на инжектиране;
- болки по цялото тяло, ставите и мускулите;
- могат да се появят промени в кръвта, но те ще бъдат установени при рутинни кръвни изследвания. За кратък период от време броят на белите кръвни клетки може да бъде увеличен. Може да бъде намален броят на тромбоцитите, което може да доведе до поява на синини.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- алергичен тип реакции, включително зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив и надигнати участъци от кожата със сърбеж;
- сериозни алергични реакции, включително анафилаксия (слабост, спадане на артериалното налягане, затруднено дишане, оток на лицето);
- увеличен размер на слезката;
- руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са били фатални. Важно е да се свържете с Вашия лекар незабавно, ако почувствате болка в горната лява част на корема или болка в лявото рамо, тъй като това може да е свързано с проблем със слезката Ви.
- проблеми с дишането. Ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане, моля уведомете Вашия лекар.
- може да се появи синдромът на Суит (тъмновиолетови, надигнати, болезнени лезии по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура), но и други фактори могат да оказват влияние;
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове на кожата);
- увреждане на малките структури, които филтрират кръвта в бъбреците (гломерулонефрит);
- зачервяване на мястото на инжектиране;
- изкашляне на кръв (хемоптиза);

- кръвни нарушения (миелодиспластичен синдром [МДС] или остра миелоидна левкемия [ОМЛ]).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2;
- кръвене от белия дроб (белодробен кръвоизлив);
- синдром на Стивънс-Джонсън, който може да се прояви като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, по тялото, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, и може да се предшества от повишена температура и грипозни симптоми. Спрете употребата на Stimufend, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или потърсете незабавно медицинска помощ. Вижте също точка 2.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stimufend

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на спринцовката, след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Stimufend може да бъде изложен на стайна температура (не повече от 30°C) еднократно за максимален период от 72 часа. Stimufend, оставен на стайна температура за повече от 72 часа, трябва да се изхвърли. За всички въпроси относно съхранението, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или ако има частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stimufend

- Активно вещество: пегфилграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml разтвор.
- Други съставки: натриев ацетат, сорбитол (E420), полисорбат 20, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Stimufend съдържа сорбитол (E420) и натриев ацетат“.

Как изглежда Stimufend и какво съдържа опаковката

Stimufend е бистър, безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (6 mg/0,6 ml). Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена стъклена спринцовка с прикрепена игла от неръждаема стомана и капачка на иглата.

Предварително напълнената спринцовка е снабдена с автоматичен предпазител на иглата.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Инструкции за употреба на Stimufend (пегфилграстим)

Еднодозова предварително напълнена спринцовка за подкожно инжектиране

Важна информация:

Прочетете листовката за важна информация, която трябва да знаете за Stimufend, преди да използвате тези инструкции за употреба на Stimufend.

Преди да използвате предварително напълнена спринцовка Stimufend, прочетете тази важна информация.

Съхраняване на предварително напълнени спринцовки Stimufend:

- Съхранявайте Stimufend в хладилник между 2°C и 8°C.
- **Не** замразявайте.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина.
- Изхвърлете всеки Stimufend, който е бил оставен на стайна температура, не по-висока от 30°C, за повече от 72 часа.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Stimufend на място, недостъпно за деца.

Използване на предварително напълнената спринцовка:

- Важно е да не се опитвате да инжектирате Stimufend, освен ако Вие или Вашият болногледач не сте преминали обучение от Вашия медицински специалист.
- Не трябва да инжектирате Stimufend на деца.
- Доза, по-малка от 6 mg/0,6 ml, не може да бъде точно измерена с помощта на Stimufend предварително напълнена спринцовка.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка Stimufend след срока на годност върху опаковката, защото това може да доведе до заболяване.
- **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- **Не** отстранявайте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови за инжектиране.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако опаковката е отворена или повредена.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е изпусната върху твърда повърхност. Предварително напълнената спринцовка може да е счупена, дори и ако не виждате счупването. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка Stimufend, ако е била замразена или оставена на пряка слънчева светлина.
- Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс). Кажете на Вашия медицински специалист, ако сте алергични към латекс. Не трябва да използвате Stimufend предварително напълнена спринцовка, ако имате алергии към латекс.
- Предварително напълнената спринцовка Stimufend има прозрачен предпазител на иглата, който покрива иглата след завършване на инжектирането.
- **Не** се опитвайте да активирате прозрачния предпазител на иглата преди инжектиране.
- **Не** поставяйте пръстите си в отвора на прозрачния предпазител на иглата, защото иглата може да Ви нарани.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно предварително напълнената спринцовка Stimufend, защото това може да доведе до инфекция.

Ако имате някакви въпроси, обадете се на Вашия медицински специалист.

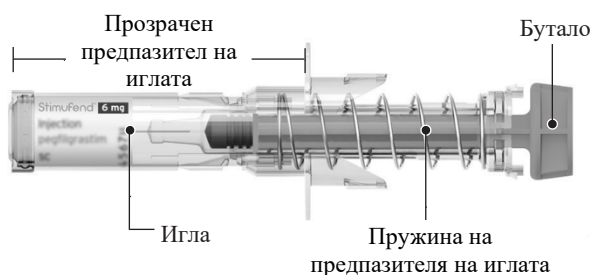
Стъпка 1: Подгответе се за Вашата инжекция

Преди инжекция



Фигура А

След завършване на инжектирането (прозрачен предпазител на иглата, заключен на място)



Фигура Б

1.1 Подгответе Вашите материали

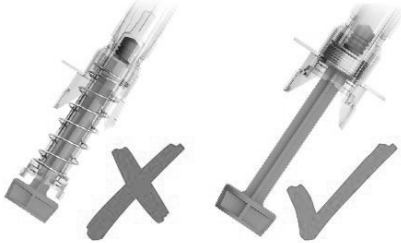
- Подгответе чиста плоска повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
- Ще имате нужда и от (фигура В):
 - 1 тампон, напоен със спирт
 - 1 памучен тампон или марля и
 - контейнер за остри предмети.



Фигура В

- Извадете кутията от хладилника.
- Извадете запечатания пластмасов блистер от картонената кутия.
- Поставете спринцовката в нейния запечатан пластмасов блистер върху чиста равна повърхност.

Оставете спринцовката в нейния запечатан пластмасов блистер до достигане на стайна температура за 30 минути преди инжектирането (Фигура Г). Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено.	 Фигура Г
Не загрявайте спринцовката по никакъв друг начин, като например в микровълнова фурна, в гореща вода или под пряка слънчева светлина.	
Не отстранявайте капачката на иглата, докато спринцовката не достигне стайна температура.	
Стъпка 2: Измийте ръцете си	
2.1 Измийте ръцете си	
- Измийте добре ръцете си със сапун и вода и ги подсушете с чиста кърпа (Фигура Д). - Носенето на ръкавици не замества необходимостта от миене на ръцете.	 Фигура Д
Стъпка 3: Проверете Вашата спринцовка	
3.1 Извадете предварително напълнената спринцовка от запечатания пластмасов блистер	
Отлепете уплътнението от запечатания пластмасов блистер.	
Поставете два пръста от двете страни, в средата на прозрачния предпазител на иглата. Издърпайте предварително напълнената спринцовка право нагоре и навън от блистера (Фигура Е). Не хващайте предварително напълнената спринцовка за буталото или капачката на иглата. Това може да повреди спринцовката или да активира прозрачен предпазител на иглата.	 Фигура Е
3.2 Проверете Вашата спринцовка	
Проверете дали предварително напълнената спринцовка, прозрачният предпазител на иглата и капачката на иглата не са напукани или повредени (Фигура Ж).	 Фигура Ж

Проверете дали капачката на иглата е здраво закрепена (Фигура 3).	 Фигура 3
Проверете дали пружината на предпазителя на иглата не е удължена (Фигура И).	 Фигура И
Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако има някакви признаци на повреда. Ако е така, изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри предмети (вижте Стъпка 6) и незабавно се свържете с Вашия медицински специалист или фармацевт.	
3.3 Проверете течността	
Проверете течността през прозрачния прозорец на етикета, за да сте сигурни, че лекарството е бистро, безцветно и без частици и люспи (Фигура Й).	 Фигура Й
Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността съдържа частици или е мътна, или е оцветена, или има люспи в нея. Ако е така, изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри предмети (вижте Стъпка 6) и незабавно се обадете на Вашия медицински специалист или фармацевт.	
3.4 Проверете етикета	
Проверете етикета на спринцовката, за да сте сигурни, че:	
- Името на етикета е Stimufend (Фигура К). - Срокът на годност на спринцовката не е изтекъл (Фигура Л). - Концентрацията на дозата е 6 mg/0,6 ml	 Фигура К

Не използвайте спринцовката, ако: - Името на спринцовката не е Stimufend. - Срокът на годност на етикета е изтекъл. - Концентрацията на дозата не е 6 mg/0,6 ml.	 Фигура Л
Ако е така, изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри предмети (вижте Стъпка 6) и незабавно се обадете на Вашия медицински специалист или фармацевт.	
Стъпка 4: Подгответе се за инжектиране	
4.1 Изберете място на инжектиране (Фигура М)	
Можете да използвате: - Горната страна на бедрата, или. - Областта на корема (долната част на корема) с изключение на 5 сантиметра от пъпа	 Фигура М
- Ако инжектирате на някой друг, можете да използвате задната част на ръката или горните външни части на седалището (Фигура Н). - Инжектирайте само в показаните места.	 Фигура Н
Не инжектирайте в зона, която е възпалена (чувствителна), насинена, зачервена, твърда, с белези или където имате стрии или татуировки.	
Не инжектирайте през дрехите си.	
4.2 Почистете мястото на инжектиране	
Обтрийте кожата на мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, за да го почистите (Фигура О). Оставете кожата да изсъхне. Не докосвайте мястото на инжектиране преди инжектиране.	 Фигура О
Стъпка 5: Инжектирайте лекарство	
5.1 Свалете капачката на иглата	

• Хванете спринцовката за прозрачния предпазител на иглата. • Използвайте другата си ръка, за да премахнете капачката на иглата, като издърпате капачката на право (Фигура П). • Изхвърлете капачката на иглата в контейнера за остри предмети.	 Фигура П
Не докосвайте иглата и не я оставяйте да докосва никаква повърхност след отстраняване на капачката на иглата.	
5.2 Захванете кожата	
• Внимателно захванете кожата около областта, която планирате да инжектирате (без да я прищипвате или да докосвате почистената област), за да избегнете инжектиране в мускул (Фигура Р)	 Фигура Р
5.3 Въведете иглата	
• Хванете спринцовката с другата ръка като молив. • Бързо въведете иглата директно в кожата под ъгъл между 45° и 90° (Фигура С).	 Фигура С
5.4 Инжектирайте	
• Използвайте палеца си, за да натиснете леко буталото докрай, за да инжектирате пълната доза (Фигура Т).	 Фигура Т
• Буталото трябва да бъде натиснато докрай, за да се гарантира, че е инжектирана пълната доза (Фигура У). • Дръжте спринцовката здраво, без да я движите.	 Фигура У
Не изваждайте иглата от кожата, когато буталото достигне до края.	

5.5 Завършете инжектирането	
Бавно вдигнете палеца си нагоре. Това ще позволи на иглата да се придвижи нагоре в прозрачния предпазител, който да покрие цялата игла (Фигура Ф).	 Фигура Ф
Важно: Незабавно се обадете на Вашия медицински специалист или фармацевт, ако: - не сте си инжектирали пълната доза или - прозрачният предпазител на иглата не се активира след инжектиране. Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе или да забави лечението Ви.	
Не използвайте повторно спринцовка в случай на частично инжектиране.	
Не се опитвайте да сложите обратно капачката на иглата, тъй като това може да доведе до убождане с иглата.	
Ако на мястото на инжектиране има кръв или течност, леко притиснете памучен тампон или марля върху кожата (Фигура Х). Ако е необходимо, можете да използвате лейкопласт.	 Фигура Х
Не разтривайте мястото на инжектиране.	
Стъпка 6: Изхвърлете предварително напълнената спринцовка	
6.1 Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети веднага след употребата (Фигура Ц). Не изхвърляйте предварително напълнените спринцовки в контейнера за домашни отпадъци.	 Фигура Ц
- Ако нямате контейнер за остри предмети, можете да използвате контейнер за домашни отпадъци, който: - е изработен от пластмаса с висока плътност; - може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, който ще предотврати излизането на остри предмети, - е изправен и стабилен по време на употреба, - е устойчив на течове и - е правилно надписан с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.	
Когато Вашият контейнер за остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните препоръки за правилния начин за изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни закони за това как трябва да изхвърляте използвани игли и спринцовки	
Не изхвърляйте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети в контейнера за домашни отпадъци, освен ако местните препоръки Ви позволяват това.	

Не рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.