

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stimufend 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Speciální populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin, není doporučena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu u dětí nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, avšak nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Stimufend se podává subkutánně. Injekce mají být podávány do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Na základě dosud dostupných klinických dat lze očekávat podobný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií (AML) (viz bod 5.1). Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s AML. Proto má být u těchto pacientů přípravek Stimufend podáván se zvláštní opatrností.

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) mohou podporovat dělení myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobný účinek může být ve stejných podmínkách pozorován i u některých ne-myeloidních buněk *in vitro*.

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

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s nově zjištěnou AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem t(15;17) dosud nebyla stanovena.

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

Plicní nežádoucí účinky

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

Výskyt příznaků plicního onemocnění jako je kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome). V těchto případech musí být léčba pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

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

Syndrom zvýšené permeability kapilár

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

Splenomegalie a ruptura sleziny

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

Trombocytopenie a anémie

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

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

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

Srpkovitá anémie

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

Leukocytóza

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

Hypersenzitivita

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

Stevensův-Johnsonův syndrom

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

Imunogenita

Může dojít k imunogenitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlost tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i onkologickým pacientům. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována CT vyšetřením a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Další upozornění

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu při mobilizaci krevních progenitorových buněk krve u pacientů nebo u zdravých dárců nebyla dostatečně zhodnocena.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

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

Sorbitol

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

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělicích myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a fluoruracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecím modelu mělo za následek potenciaci myelosuprese.

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

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

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; nicméně výsledky klinických hodnocení nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro podávání pegfilgrastimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo existují jen omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pegfilgrastim není doporučen v těhotenství a ženám, které neužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět.

Kojení

Neexistují dostatečné údaje, zda se pegfilgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu pegfilgrastimem posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Splenomegalie, obvykle bezpříznaková, je méně častá.

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

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v tabulce níže popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. Tabulka je podle klasifikace orgánových systémů MedDRA. Frekvence byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Myelodysplastický syndrom ¹ Akutní myeloidní leukémie ₁	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie ¹ Leukocytóza ¹	Srpkovitá anémie s krizí ² Splenomegalie ² Ruptura sleziny ²	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce Anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy			Vzestup hladiny kyseliny močové	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹			
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹	Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně ² ; plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza) Hemoptýza	Pulmonální hemoragie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹			
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) ^{1,2} ; Kožní vaskulitida ^{1,2}	Stevensův-Johnsonův syndrom

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Muskuloskeletální bolest (myalgie, arthralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest za krkem)		
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce ¹ Nekardiální bolest na hrudi	Různé typy reakcí v místě injekce ²	
Vyšetření			Vzestup hladiny laktát dehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ Přechodný vzestup hladiny funkčních jaterních testů u ALT nebo AST ¹	

¹ viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán v rámci postmarketingového sledování, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných, klinických studiích u dospělých. Kategorie četnosti byla odhadována ze statického výpočtu na základě 1576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba - hematologická malignita.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Reakce v místě vpichu, včetně erytému v místě vpichu (méně časté) a bolesti v místě vpichu (časté), se objevily při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem.

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

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, byly zaznamenány méně často reverzibilní lehké až středně těžké vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy, a méně často u laktátdehydrogenázy. Tyto vzestupy neměly žádný klinický korelát.

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

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

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

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Stimufend je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

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

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pivotních studiích u pacientů s rakovinou prsu s vysokým rizikem II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus snížilo trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (střední délka podávání byla 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30–40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95% CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4.

stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

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

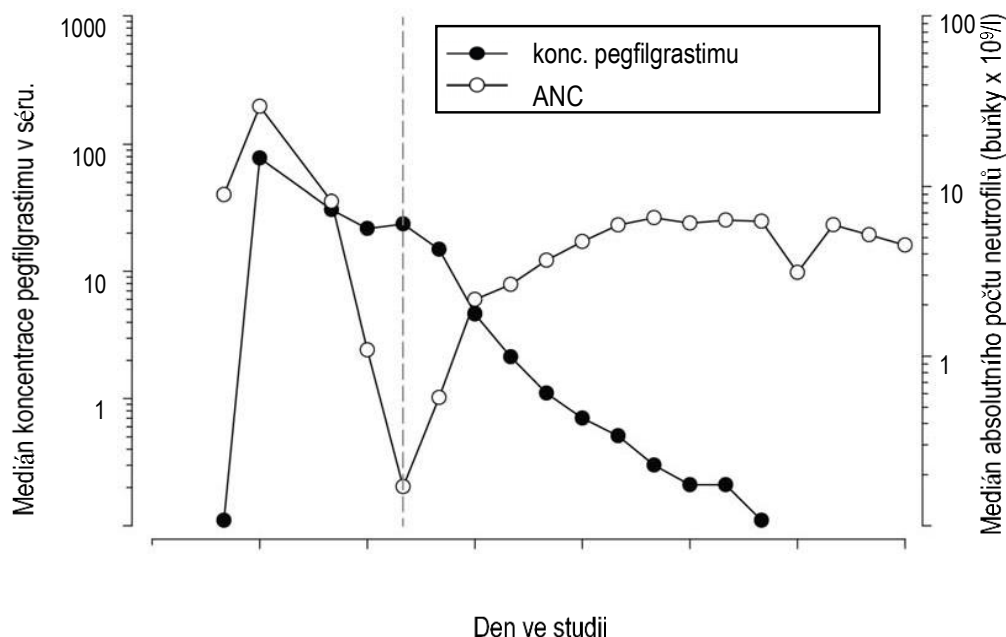
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií. Medián do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii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

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s dětskými pacienty se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (neutrofilů < 0,5 × 10⁹/l) u mladších dětí ve věku 0–5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6–11 let (6 dnů) a ve věku 12–21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0–5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6–11 let (70 %) a ve věku 12–21 let (33 %) a s dospělými (viz bod 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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



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

Starší pacienti

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

Pediatriká populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-acetát
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Ledová kyselina octová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Přípravek Stimufend může být vystaven pokojové teplotě (do 30 °C) na maximálně jedno období ne delší než 72 hodin. Stimufend ponechaný při pokojové teplotě po dobu delší než 72 hodin musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s brombutylovou fluorotekovou zátkou, jehlou z nerezové oceli, krytem jehly a automatickým chráničem jehly.
Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu) (viz bod 4.4).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku.
Velikost balení je jedna předplněná injekční stříkačka v blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím roztok přípravku Stimufend zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok.

Nadměrné třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty po dobu 30 minut.

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

požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1632/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Velká Británie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

• **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Stimufend 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-acetát, sorbitol (E420), polysorbát 20, ledová kyselina octová, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vyhňte se prudkému protřepávání.

Nepoužívejte, pokud je těsnění poškozené nebo chybí.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1632/001

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Stimufend

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BALENÍ PRO INJEKČNÍ STRÍKAČKU S AUTOMATICKÝM CHRÁNÍČEM JEHLY V
BLISTRU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Stimufend 6 mg injekce
pegfilgrastimum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. JINÉ

Subkutánní podání.
0,6 ml
1 jednorázová předplněná injekční stříkačka



EU/1/22/1632/001

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Stimufend 6 mg injekce
pegfilgrastimum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Stimufend 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pegfilgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Stimufend a k čemu se používá

Stimufend obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií v bakterii *E. coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná přirozené bílkovině (faktor stimulující kolonie granulocytů), kterou produkuje Vaše vlastní tělo.

Stimufend se používá ke zkrácení doby trvání neutropenie (nízký počet bílých krvinek) a k potlačení výskytu febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou), která může být způsobena použitím cytotoxické chemoterapie (léky, které ničí rychle rostoucí buňky). Bílé krvinky jsou důležité, protože pomáhají Vašemu tělu bojovat s infekcí. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, která může způsobit snížení počtu těchto buněk ve Vašem těle. Pokud počet bílých krvinek klesne na nízkou hladinu, nemusí jich v těle zbývat dostatek pro boj s bakteriemi a můžete mít zvýšené riziko infekce.

Váš lékař Vám předepsal přípravek Stimufend, aby podpořil Vaši kostní dřeň (část kosti, která tvoří krvinky), k produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají Vašemu organismu při boji s infekcí.

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

Nepoužívejte přípravek Stimufend

- jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Stimufend se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže se u Vás vyskytne alergická reakce včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky a oblastí na kůži, které svědí.
- jestliže máte alergii na latex. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát latexu a a může způsobit závažné alergické reakce.
- jestliže se u Vás vyskytne kašel, horečka a dušnost. To může být příznakem akutního syndromu dechové tísně (ARDS).
 - jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace: otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušností, otoky břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.
 Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla. Viz bod 4.
- jestliže máte bolesti v levé horní části břicha nebo v levém rameni, protože se může jednat o příznaky související s postižením sleziny (splenomegalie).
- jestliže jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonii), tekutinu na plicích (plicní edém), zánět plic (intersticiální plicní onemocnění) nebo abnormální RTG snímky plic (plicní infiltrace).
- jestliže jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo anémie) nebo snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie). Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivěji monitorovat.
- jestliže máte srpkovitou anémií. Váš lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav.
- jestliže jste pacient s rakovinou prsu nebo plic. Přípravek Stimufend může v kombinaci s chemoterapií a/nebo radiační terapií zvýšit riziko prekancerózního onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS) nebo zhoubného onemocnění krve zvaného akutní myeloidní leukémie (AML). Příznaky mohou zahrnovat únavu, horečku a snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.
- jestliže máte náhlé příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.
- jestliže máte příznaky zánětu aorty (velká krevní céva, která vede krev ze srdce do těla), který byl u pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

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

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

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

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

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

Další léčivé přípravky a přípravek Stimufend

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

Těhotenství a kojení

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

- jste těhotná;
- myslíte si, že můžete být těhotná nebo;
- plánujete otěhotnět.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Stimufend, prosím informujte Vašeho lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojit, jestliže užíváte přípravek Stimufend.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stimufend nemá vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Stimufend obsahuje sorbitol (E420) a natrium-acetát

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné 6 mg dávce, což odpovídá 50 mg/ml. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 6 mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Stimufend používá

Přípravek Stimufend je určen k použití u dospělých pacientů ve věku 18 let a více.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 6 mg v jedné subkutánní injekci (podkožní injekce) s použitím předplněné injekční stříkačky a měla by se podat nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Podávání injekcí přípravku Stimufend pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Stimufend. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo zdravotní sestra. Nepokoušejte se dát si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).

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

Přípravek Stimufend prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Stimufend

Jestliže si podáváte injekci sám (sama) a zapomněl(a) jste si podat dávku přípravku Stimufend, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Prosím, informujte ihned Vašeho lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušností, otoky břicha a pocitem plnosti a celkovým pocitem únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

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

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete používat k úlevě od bolesti.
- pocit na zvracení a bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů):

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

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů):

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

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 1 000 pacientů):

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Stimufend uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

Přípravek Stimufend může být vystaven pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C) po dobu maximálně 72 hodin. Stimufend ponechaný při pokojové teplotě déle než 72 hodin má být zlikvidován. Se všemi otázkami týkajícími se uchovávání se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Stimufend obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.

Pomocnými látkami jsou natrium-acetát, sorbitol (E420), polysorbát 20, ledová kyselina octová a voda pro injekci. Viz bod 2 „Stimufend obsahuje sorbitol (E420) a natrium-acetát“.

Jak přípravek Stimufend vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Stimufend je čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml). Každé balení obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku s nasazenou jehlou z nerezové oceli a kryt jehly.

Předplněná injekční stříkačka je opatřena automatickým krytem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Návod k použití přípravku Stimufend (pegfilgrastim)

Jednodávková předplněná injekční stříkačka pro subkutánní injekci

Důležité:

Před použitím tohoto návodu k použití přípravku Stimufend si přečtěte příbalovou informaci pro důležité informace, které potřebujete vědět o přípravku Stimufend.

Před použitím předplněné injekční stříkačky přípravku Stimufend si přečtěte tyto důležité informace.

Uchování předplněných injekčních stříkaček přípravku Stimufend:

- Uchovávejte přípravek Stimufend v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Chraňte** před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- Vyhoďte (zlikvidujte) veškerý přípravek Stimufend, který byl ponechán při pokojové teplotě, ne vyšší než 30 °C, po dobu delší než 72 hodin.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku přípravku Stimufend mimo dosah dětí.

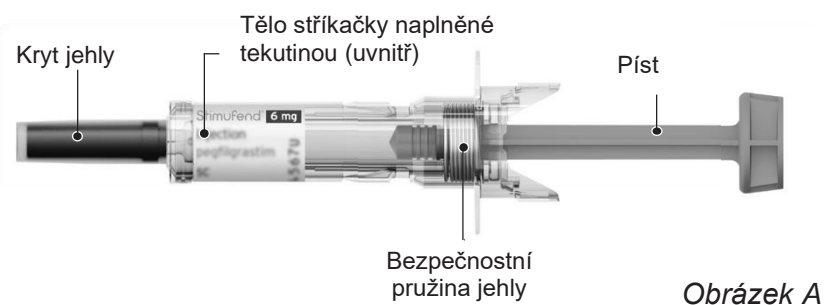
Použití předplněné injekční stříkačky:

- Je důležité, abyste se nepokoušeli aplikovat injekci přípravku Stimufend, pokud jste Vy nebo Váš ošetřovatel nebyli vyškoleni zdravotnickým pracovníkem.
- Neměli byste aplikovat přípravek Stimufend dětem.
- Dávku nižší než 6 mg/0,6 ml nelze přesně odměřit pomocí předplněné injekční stříkačky Stimufend.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku po uplynutí doby použitelnosti na štítku, protože to může vést k onemocnění.
- S předplněnou injekční stříkačkou **netřepejte**.
- **Nesundávejte** kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraveni k podání injekce.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je krabička otevřená nebo poškozená.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla na tvrdý povrch. Předplněná injekční stříkačka může být poškozená, i když to nevidíte. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku.
- **Nepoužívejte** přípravek Stimufend, který byl zmrzlý nebo ponechaný na přímém slunci.
- Kryt jehly na předplněné injekční stříkačce obsahuje suchou přírodní pryž (latex). Informujte svého lékaře, pokud jste alergický na latex. Pokud máte alergii na latex, neměl(a) byste si přípravek Stimufend podávat pomocí předplněné injekční stříkačky.
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Stimufend má průhledný kryt jehly, který jehlu po dokončení injekce zakryje.
- **Nepokoušejte** se aktivovat průhledný kryt jehly před podáním injekce.
- **Nevkládejte** prsty do otvoru v průhledném krytu jehly, protože by vás jehla mohla zranit.
- **Nepokoušejte** se znovu použít předplněnou injekční stříkačku přípravku Stimufend, protože by to mohlo vést k infekci.

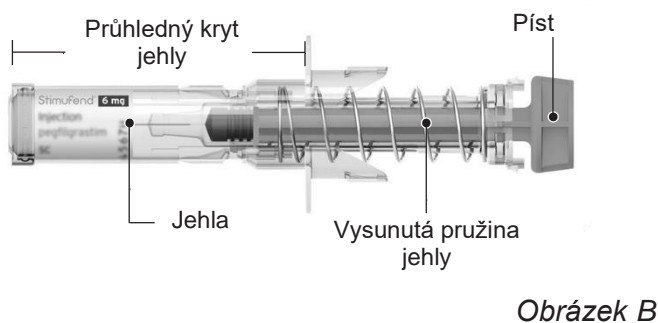
Máte-li jakékoli dotazy, zavolejte Vašemu lékaři.

Krok 1: Připravte Vaši injekci

Před podáním injekce



Po podání injekce (Průhledný kryt jehly zajištěn na místě)



1.1 Připravte si materiál

- Připravte si čistý rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, na dobře osvětleném místě.

- Budete také potřebovat (není součástí balení) (Obrázek C):
 - 1 alkoholový tampon
 - 1 buničínový polštářek nebo gázu a
 - nádobu na ostré předměty.




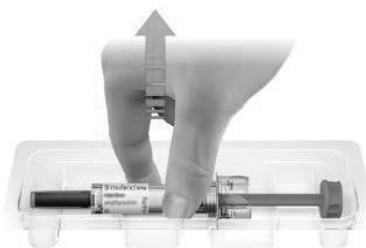


Obrázek C

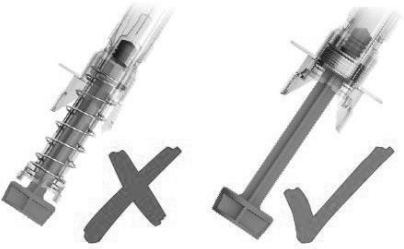



- Vyměňte krabičku z chladničky.
- Vyměňte zatavenou plastovou vaničku z krabičky.
- Položte injekční stříkačku v zatavené plastové vaničce na čistý rovný povrch.

- Ponechte injekční stříkačku v zatavené plastové vaničce po dobu 30 minut ohřát na pokojovou teplotu před podáním injekce (Obrázek D). Injekce studených léků může být bolestivá.



Obrázek D

<ul style="list-style-type: none"> • Neohřívejte injekční stříkačku žádným jiným způsobem, například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci. • Nesundávejte kryt jehly, dokud injekční stříkačka nedosáhne pokojové teploty. 	
Krok 2: Umyjte si ruce	
2.1 Umyjte si ruce	
<ul style="list-style-type: none"> • Dobře si umyjte ruce mýdlem a vodou a osušte je čistým ručníkem (Obrázek E). • Nošení rukavic nenahrazuje nutnost mytí rukou. 	 <p>Obrázek E</p>
Krok 3: Zkontrolujte vaši injekční stříkačku	
3.1 Vyjměte předplněnou injekční stříkačku ze zatavené plastové vaničky	
<ul style="list-style-type: none"> • Sejměte fólii ze zatavené plastové vaničky. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Umístěte dva prsty na obě strany doprostřed průhledného krytu jehly. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku přímo nahoru a ven z vaničky (Obrázek F). <p>Nezvedejte předplněnou injekční stříkačku za píst nebo kryt jehly. Mohlo by dojít k poškození injekční stříkačky nebo aktivaci průhledného krytu jehly.</p>	 <p>Obrázek F</p>
3.2 Zkontrolujte vaši injekční stříkačku	
<ul style="list-style-type: none"> • Zkontrolujte, zda předplněná injekční stříkačka, průhledný kryt jehly a kryt jehly nejsou prasklé nebo poškozené (Obrázek G). 	 <p>Obrázek G</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Zkontrolujte, zda je kryt jehly bezpečně připevněn (Obrázek H). 	 <p>Obrázek H</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Zkontrolujte, zda není pružina krytu jehly vysunutá (Obrázek I). 	 <p style="text-align: center;">Obrázek I</p>
<p>Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud vykazuje známky poškození. Pokud ano, vyhod'te injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz Krok 6) a ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.</p>	
<p>3.3 Zkontrolujte tekutinu</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zkontrolujte tekutinu přes průhledné okénko na štítku, abyste se ujistili, že je lék čirý, bezbarvý a bez částic a vloček (Obrázek J). 	 <p style="text-align: center;">Obrázek J</p>
<p>Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je lék zakalený nebo zbarvený nebo pokud obsahuje částice nebo vločky. Pokud ano, vyhod'te injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz Krok 6) a ihned zavolejte svého lékaře nebo lékárníka.</p>	
<p>3.4 Zkontrolujte štítek</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zkontrolujte štítek na injekční stříkačce a ujistěte se, že: 	
<ul style="list-style-type: none"> - Název na štítku je Stimufend (Obrázek K). - Neuplynulo datum použitelnosti (Obrázek L). - Síla dávky je 6 mg/0,6 ml 	 <p style="text-align: center;">Obrázek K</p>
<p>Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Název na štítku není Stimufend. • Uplynulo datum použitelnosti na štítku. • Síla dávky není 6 mg/0,6 ml. 	 <p style="text-align: center;">Obrázek L</p>
<p>Pokud ano, vyhod'te injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz Krok 6) a ihned zavolejte svého lékaře nebo lékárníka.</p>	

Krok 4: Připravte se na injekci

4.1 Vyberte místo injekce (Obrázek M)

Můžete použít:

- Horní část stehen, popř.
- Oblast břicha (spodní část břicha) s výjimkou vzdálenosti 5 centimetrů od pupku.



Obrázek M

- Pokud podáváte injekci někomu jinému, můžete použít zadní stranu paže nebo horní vnější oblast hýždí (Obrázek N).
- Aplikujte injekci pouze do uvedených míst.



Obrázek N

Neaplikujte injekci do oblasti, která je bolavá (citlivá), pohmožděná, červená, tvrdá, zjizvená nebo kde máte strie nebo tetování.

Neaplikujte injekci přes oblečení.

4.2 Očistěte místo vpichu

- Otřete kůži v místě vpichu tamponem napuštěným alkoholem (Obrázek O). Nechte pokožku uschnout.
- Před podáním injekce se znovu nedotýkejte místa vpichu.



Obrázek O

Krok 5: Injekce léku

5.1 Odstraňte kryt jehly

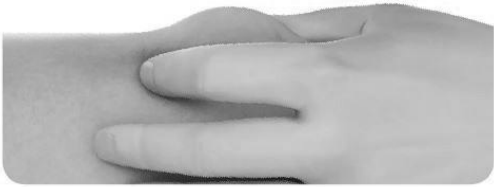
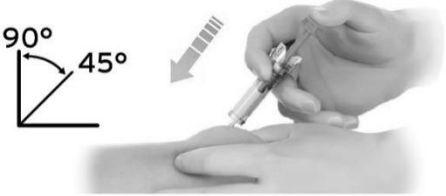



- Držte injekční stříkačku za průhledný kryt jehly.
- Druhou rukou sejměte kryt jehly tak, že kryt rovně stáhnete (Obrázek P).
- Odhod'te kryt jehly do nádoby na ostré předměty.





Obrázek P

Po odstranění krytu jehly se **nedotýkejte** jehly a **nenechte ji dotýkat se** žádného povrchu.

5.2 Stiskněte kůži

<ul style="list-style-type: none"> Jemně sevřete kůži kolem oblasti, kam chcete injekci podat (aniž byste mačkali nebo se dotýkali vyčištěné oblasti), abyste zabránili aplikaci injekce do svalů (Obrázek Q). 	 <p style="text-align: center;"><i>Obrázek Q</i></p>
<p>5.3 Vpíchněte jehlu</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Držte injekční stříkačku v druhé ruce jako tužku. Rychle zapíchněte jehlu přímo do kůže pod úhlem 45 až 90 stupňů (Obrázek R). 	 <p style="text-align: center;"><i>Obrázek R</i></p>
<p>5.4 Aplikujte injekci</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Palcem jemně zatlačte píst až na doraz, abyste vstříkli celou dávku (obrázek S). 	 <p style="text-align: center;"><i>Obrázek S</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Píst musí být zcela zatlačen dolů, aby bylo zajištěno, že byla vstříknuta celá dávka (Obrázek T). Držte injekční stříkačku pevně, aniž byste s ní pohnuli. 	 <p style="text-align: center;"><i>Obrázek T</i></p>
<p>Když píst dosáhne konce, nevytahujte jehlu z kůže.</p>	
<p>5.5 Ukončete aplikaci injekce</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Pomalou uvolňujte palec nahoru. To umožní jehle posunout se nahoru do průhledného krytu jehly a zakrýt celou jehlu (Obrázek U). 	 <p style="text-align: center;"><i>Obrázek U</i></p>
<p>Důležité: Okamžitě zavolejte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže:</p> <ul style="list-style-type: none"> jste si nepodalí plnou dávku nebo průhledný kryt jehly se po plné injekci neaktivuje. <p>Injekce nesprávného množství léku může ovlivnit nebo zpozdít Vaši léčbu.</p>	

V případě částečné injekce injekční stříkačku znovu nepoužívejte .	
Nepokoušejte se znovu nasadit jehlu, protože by to mohlo vést k poranění jehlou.	
<ul style="list-style-type: none"> • Pokud je v místě vpichu krev nebo tekutina, jemně přitlačte vatový tampon nebo gázu na kůži (Obrázek V). V případě potřeby můžete použít lepicí obvaz. 	 <p style="text-align: center;">Obrázek V</p>
Netřete místo vpichu.	
Krok 6: Vyhoďte předplněnou injekční stříkačku	
<p>6.1 Ihned po použití vložte použité předplněné injekční stříkačky do nádoby na ostré předměty (Obrázek W).</p> <p>Nevyhazujte (nelikvidujte) předplněné injekční stříkačky do domácího odpadu.</p>	 <p style="text-align: center;">Obrázek W</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Jestliže nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu pro domácnost, která je: <ul style="list-style-type: none"> - vyrobena z odolného plastu; - kterou lze uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí; aniž by mohly vypadnout ostré předměty, - vzpřímená a stabilní během používání, - odolná proti úniku a - řádně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř nádoby. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pokud je Vaše nádoba na ostré předměty téměř plná, zlikvidujte ji v souladu s místními požadavky na likvidaci nádoby na ostré předměty. Mohou existovat místní požadavky, jak vyhazovat použité jehly a injekční stříkačky. 	
Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to v místní směrnici na likvidaci není povoleno.	
Nerecyklujte nádobu na likvidaci použitých ostrých předmětů.	