

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stimufend 6 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi (*pegfilgrastimum*)* 0,6 ml süstelahuses. Kontsentratsioon 10 mg/ml põhineb ainult valgusisaldusel**.

* Pegfilgrastiimi valmistatakse r-DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes, millele järgneb konjugeerimine polüetüleenglükooliga (PEG).

** Kontsentratsioon on 20 mg/ml, kui PEG osa on kaasa arvatud.

Ravimi toimet ei saa võrrelda teise samast terapeutilisest klassist pegüleeritud või pegüleerimata proteiiniga. Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel sisaldab 30 mg sorbitooli (E420; vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev, värvitu süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamine täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Stimufend'iga peab alustama ja juhendama arst, kellel on onkoloogia- ja/või hematoloogiaalased kogemused.

Annustamine

Iga keemiaravitsükli korral soovitatakse kasutada üks 6 mg annus (üks süstel) Stimufend'i manustatuna vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega, k.a terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Stimufend'i süstitakse subkutaanselt. Süstida tohib reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Piiratud kliinilised andmed viitavad pegfilgrastiimi ja filgrastiimi samaväärsele toimele tõsisest neutropeeniast taastumise ajale *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel (vt lõik 5.1). Pegfilgrastiimi pikaajaline toime ägeda müeloidse leukeemia korral ei ole siiski lõplikult selge, mistõttu on selle patsientide populatsiooni ravimisel vajalik ettevaatus.

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) võib edendada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ning sarnast toimet võib täheldada ka mõnele mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Pegfilgrastiimi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud müelodüsplastilise sündroomiga, kroonilise müeloidse leukeemiaga ja sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, mistõttu seda ei tohi kasutada nende patsientide raviks. Eriti hoolikas peab olema kroonilise müeloidse leukeemia blastse transformatsiooni eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Pegfilgrastiimi efektiivsus ja ohutus *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele vanuses < 55 aastat ja tsütogeneetikaga t(15;17) ei ole lõplikult selge.

Ravimi ohutust ja efektiivsust suurema annusega keemiaravi saavatel patsientidel ei ole uuritud. Seda ravimit ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi jaoks kehtestatud annuste ületamiseks.

Pulmonaalsed kõrvalnähud

G-CSF manustamise järgselt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, ennekõike interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraate või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud (vt lõik 4.8).

Kopsuhaiguse nähtude, näiteks köha, palaviku ja hingelduse tekkimine koos kopsuinfiltraatide röntgenoloogiliste nähtudega ja kopsu funktsiooni halvenemine koos neutrofiilide arvu kasvuga võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) esialgsed sümptomid. Sellisel juhul tuleb ravi pegfilgrastiimiga arsti otsusel katkestada ja ravida asjakohaselt (vt lõik 4.8).

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Glomerulonefriidi juhtumid lahenesid üldiselt pärast annuse vähendamist või filgrastiimi või pegfilgrastiimi manustamise katkestamist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi tulemusi.

Kapillaaride lekke sündroom

G-CSFi manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Pegfilgrastiimi manustamise järgselt on teatatud üldiselt asümptomaatilise splenomegalia ja põrnarebendi tekkest, sealhulgas mõnest letaalsest juhust (vt lõik 4.8). Seetõttu peab hoolikalt (kliiniliselt või ultraheliuuringu abil) jälgima põrna suurust. Põrnarebendi diagnoosi tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Trombotsütopeenia ja aneemia

Ravi pegfilgrastiimiga ei hoia ära trombotsütopeeniat ega aneemiat, kui müelosupressiivset keemiaravi jätkatakse täielikus annuses ettenähtud skeemi kohaselt. Soovitav on kontrollida regulaarselt trombotsüütide arvu ja hematokriti. Eriti ettevaatlik peab olema, manustades monoterapiat või kombinatsioonis tsütotoksilisi keemiaravimeid, mis teadaolevalt võivad põhjustada trombotsütopeeniat.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.8). Rinna- ja kopsuvähiga patsiente tuleb jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Sirprakuline aneemia

Sirprakulise aneemia kriisi on seostatud pegfilgrastiimi kasutamisega sirprakulist aneemiat põdevatel või selle sümptomaatilise kandlusega patsientidel (vt lõik 4.8). Seepärast peab arst olema ettevaatlik, määraes ravi pegfilgrastiimiga sirprakulist aneemiat põdevatele või selle sümptomaatilise kandlusega patsientidele, jälgima vajalikke kliinilisi parameetreid ja laboratoorseid analüüse ning olema tähelepanelik selle ravimpreparaadi kasutamisel tekkida võiva splenomegalia ja vasooklusivse kriisi suhtes.

Leukotsütoos

Vähem kui 1%-l pegfilgrastiimiga ravitavatest patsientidest on täheldatud vere valgeliblede üldarvu $100 \times 10^9/l$ või suuremat. Sellisest leukotsütoosi astmest otseselt tulenevaid kahjulikke kõrvalmõjusid

ei ole täheldatud. Selline leukotsüütide arvu suurenemine on mööduv, tekib tavaliselt 24...48 tundi pärast manustamist ja vastab selle ravimpreparaadi farmakodünaamilistele toimetele. Kooskõlas kliinilise toime ning leukotsütoosi tekkevõimalusega tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida leukotsüütide arvu. Kui leukotsüütide üldarv pärast eeldatavat madalseisu ületab $50 \times 10^9/l$, tuleb selle ravimi manustamine otsekohe lõpetada.

Ülitundlikkus

Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a allergiliste reaktsioonide tekkest pärast esmakordset või korduvat manustamist. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi pegfilgrastiimiga püsivalt lõpetada. Pegfilgrastiimi ei tohi manustada patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus pegfilgrastiimile või filgrastiimile. Tõsise allergilise reaktsiooni tekkides tuleb rakendada asjakohast ravi ning patsienti hoolikalt jälgida mõne päeva jooksul.

Stevensi-Johnsoni sündroom

Pegfilgrastiimi raviga seoses on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kui patsiendil on pegfilgrastiimi kasutamise ajal tekkinud SJS, ei tohi tal pegfilgrastiimravi enam kunagi uuesti alustada.

Immunogeensus

Sarnaselt kõikide ravi eesmärgil kasutatavate valgulistest ainetega on immunogeensusvõimalus. Pegfilgrastiimivastaste antikehade tekkesagedus on üldiselt madal. Sarnaselt kõikide bioloogiliste ravimitega võivad tekkida seonduvad antikehad, kuid praeguseks ei ole neid seostatud neutraliseeriva aktiivsusega.

Aortiit

Pärast G-CSFi manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiiti kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Teised hoiatused

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust vere tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel või tervetel doonoritel ei ole piisavalt hinnatud.

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalseid kummi (lateksi derivaat), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Luuüdi suurenenud hemopoeetilist aktiivsust, mis on vastus kasvufaktoriga ravile, on täheldatud transitoorse positiivse leiuna luukoe radioloogilistel uuringutel. Seda tuleb arvestada luukoe radioloogiliste uuringute interpreteerimisel.

Sorbitool

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude potentsiaalse tundlikkuse tõttu tsütotoksilise keemiaravi suhtes tuleb pegfilgrastiimi manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi. Kliinilistes uuringutes on pegfilgrastiimi ohutult manustatud 14 päeva enne keemiaravi. Pegfilgrastiimi samaaegset kasutamist mõne keemiaravi preparaadiga ei ole patsientidel hinnatud. Loomkatsetes on näidatud, et pegfilgrastiim ja 5-fluorouratsiil (5-FU) või muud antimetaboliidid potentseerivad müelosupressiooni.

Võimalikke koostoimeid muude vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliinilistes uuringutes konkreetselt uuritud.

Võimalikku koostoimet liitiumiga, mis samuti soodustab neutrofiilide vabanemist, ei ole konkreetselt uuritud. Ei ole tõendeid selle kohta, et selline koostoime on kahjulik.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud keemiaravi saavatel (nt nitrosouureaga ravitavatel) patsientidel hilise müelosupressiooni korral.

Konkreetsed uuringuid koostoitmete ega metabolismi kohta ei ole läbi viidud, kuid kliinilised uuringud ei ole pegfilgrastiimi koostoimet teiste ravimitega näidanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pegfilgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pegfilgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed pegfilgrastiimi ja selle metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada. Rinnapiimaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine pegfilgrastiimiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pegfilgrastiim ei mõjutanud isas- ja emasrottide reproduktiivsust või fertiilsust nädalase kumulatiivse annuse korral, mis oli ligikaudu 6...9 korda suurem soovituslikust annusest inimesele (kehapindala kohta; vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pegfilgrastiim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimetena luuvalust (väga sage ($\geq 1/10$)) ning lihaste ja luustiku valust (sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)). Luuvalu oli üldiselt kerge kuni mõõdukas, mööduv ja allus enamikul patsientidest tavapärastele valuvaigistitele.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus tekkisid aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas nahalööve, utrikaaria, angiödeem, düspnoe, erüteem, õhetus ja hüpotensioon. Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel võib aeg-ajalt tekkida tõsine allergiline reaktsioon, k.a anafülaksia (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist keemiaravi saavatele kasvajaga patsientidele on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; vt lõik 4.4 ja allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Aeg-ajalt võib tekkida splenomegalia, mis on üldjuhul asümptomaatiline.

Pärast pegfilgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud põrnarebendist, k.a mõned fataalsed juhud (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, k.a interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos. Aeg-ajalt on juhtude tulemuseks olnud hingamispuudulikkus või ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib olla fataalne (vt lõik 4.4).

Sirprakulise aneemiaga või selle sümptomaatilise kandlusega patsientidel on teatatud sirprakulise kriisi üksikjuhtudest (aeg-ajalt sirprakulisusega patsientidel, vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Alljärgnevas tabelis olevad andmed kirjeldavad kliinilistes uuringutes ja spontaansetes teadetes teatatud kõrvaltoimeid. Tabel on koostatud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni järgi. Esinemissagedusi on hinnatud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni < 1/1000)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Müelodüsplastiline sündroom ¹ ; äge müeloidne leukeemia ¹	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia ¹ ; leukotsütoos ¹	Sirprakuline aneemia koos kriisiga ² ; splenomegalia ² ; põrna rebend ²	
Immuunsüsteemi			Ülitundlikkusreaktsioonid;	

häired			anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Kusihappe sisalduse tõus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu ¹			
Vaskulaarsed häired			Kapillaaride lekke sündroom ¹	Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Ägeda respiratoorse distressi sündroom ² ; pulmonaalsed kõrvaltoimed (interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos); hemoptüüs	Pulmonaalne hemorraagia
Seedetrakti häired	Iiveldus ¹			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) ^{1,2} ; naha vaskuliit ^{1,2}	Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Lihaskoevalu (müalgia, artralgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihaskoevalu, kaelavalu)		
Neerude ja kuseteede häired			Glomerulonefriit ²	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha valu ¹ ; mitte-kardiaalne valu rindkeres	Süstekoha reaktsioonid ²	
Uuringud			Laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi sisalduse tõus ¹ ; maksafunktsiooni näitajate mõõduv tõus (ALAT ja ASAT) ¹	

¹Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

²See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt, kuid seda ei täheldatud müügiloa väljastamise aluseks olnud randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes täiskasvanutega. Sageduskategooria hinnang põhineb statistilisel arvutusel 1576 patsiendi kohta, kellele manustati pegfilgrastiimi üheksas randomiseeritud kliinilises uuringus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aeg-ajalt on teatatud Sweeti sündroomi juhtudest, ehkki mõnel juhul võib oma osa olla hematoloogilisel kasvajal.

Aeg-ajalt on pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel ei ole teada.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus on sageli tekkinud süstekoha reaktsioonid, k.a süstekoha erüteem (aeg-ajalt) ja süstekoha valu (sage).

Sageli on teatatud leukotsütoosi juhtudest (leukotsüütide üldarv $> 100 \times 10^9/l$, vt lõik 4.4).

Tsütotoksilise keemiaravi järgselt pegfilgrastiimi saanud patsientidel oli aeg-ajalt kusihaape kontsentratsiooni ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse vähest kuni mõõdukat pöörduvat suurenemist ilma kliiniliste ilminguteta ning aeg-ajalt laktaadi dehüdrogenaasi kontsentratsiooni vähest kuni mõõdukat pöörduvat tõusu ilma kliiniliste ilminguteta.

Keemiaravi saanud patsientidel täheldati väga sageli iiveldust ja peavalu.

Patsientidel, kellele manustatakse pegfilgrastiimi tsütotoksilise keemiaravi järgselt, on aeg-ajalt täheldatud maksatalitluse laboratoorsete näitajate – alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaatinotransferaasi (ASAT) – aktiivsuse suurenemist. Sellised suurenemised on mööduvad ja lähteväärtused taastuvad.

Epidemioloogilises rinna- ja kopsuvähiga patsientide uuringus on täheldatud MDSi/AMLi riski suurenemist pärast ravi pegfilgrastiimiga keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal (vt lõik 4.4).

Sageli on teatatud trombotsütoopenia juhtudest.

G-CSFi kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloolumulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kogemus lastel on piiratud. Väikestel lastel vanuses 0...5 aastat on täheldatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust (92%), võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 ja 12...21 aastat, vastavalt (80% ja 67%) ning täiskasvanutega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli luuvalu (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Piiratud arvule tervetele vabatahtlikele ja mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidele on subkutaanselt manustatud üksikannuseid 300 µg/kg ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mis tekkisid isikutel, kellele manustati pegfilgrastiimi väiksemaid annuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid; ATC-kood: L03AA13.

Stimufend on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) on glükoproteiin, mis reguleerib neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Pegfilgrastiim on inimese rekombinantse G-CSF (r-metHuG-CSF) kovalentne konjugaat ühe 20 kd polüetüleenglükooli (PEG) molekuliga. Pegfilgrastiim on väiksema neerukliirensi tõttu filgrastiimi püsivam vorm. Pegfilgrastiimil ja filgrastiimil on tõendatud olevat identne toime, need kutsuvad esile neutrofiilide arvu märgatava kasvu perifeerses veres 24 tunni jooksul koos monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu vähesese kasvuga. Sarnaselt filgrastiimile on pegfilgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilidel normaalne või parem funktsioon, nagu näitavad kemotaktilise ja fagotsütaarse funktsiooni testid. Nagu teistelgi vereloomel kasvuteguritel, on G-CSF-l ilmnenu *in vitro* inimese endoteelirakke stimuleerivaid omadusi. G-CSF võib soodustada müeloidsete rakkude, kaasa arvatud pahaloomuliste rakkude kasvu *in vitro* ja samasugust toimet võib näha ka mõningatele mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Kahes juhuslikustatud topeltpimemeetodil tehtud uuringus II...IV riskiastme rinnavähi patsientidega, kes said müelosupressiivset keemiaravi doksorubitsiini ja dotsetakseeliga, vähenes pegfilgrastiimi kasutamisel ühekordse annusena neutropeenias kestus ja febrilise neutropeenias sagedus tsükli kohta samamoodi kui filgrastiimi igapäevasel manustamisel (keskmiselt 11 päeva jooksul). Kasvufaktori toetuseta on sama skeemi tulemusel tekkinud 4. astme neutropeenias keskmine kestus 5...7 päeva ja febrilise neutropeenias sagedus 30%...40%. Ühes uuringus (n = 157), milles kasutati pegfilgrastiimi kindlaksmääratud annuses 6 mg, oli 4. astme neutropeenias keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,8 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,6 päeva (vahe 0,23 päeva, 95% CI -0,15, 0,63). Kogu uuringu jooksul esines febrilset neutropeeniat 13% pegfilgrastiimiga ravitud patsientidest ja 20% filgrastiimiga ravitud patsientidest (vahe 7%, 95% CI -19%, 5%). Teises uuringus (n = 310), milles kasutati vastavalt kehakaalule korrigeeritud annust (100 µg/kg), oli 4. astme neutropeenias keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,7 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,8 päeva (vahe 0,03 päeva, 95% CI -0,36, 0,30). Febrilise neutropeenias üldine esinemissagedus pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli 9% ja filgrastiimiga ravitud patsientidel 18% (vahe 9%, 95% CI -16,8%, -1,1%).

Topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus hinnati pegfilgrastiimi mõju febrilise neutropeenias esinemissagedusele rinnanäärmevähiga patsientidel pärast keemiaravi, millega seotud febrilise neutropeenias esinemissagedus on 10...20% (4 ravitsükli dotsetakseeliga 100 mg/m² iga 3 nädala järel). Üheksasaja kahekümne kaheksale patsiendile manustati igas ravitsükli juhuvalikuna kas üks annus pegfilgrastiimi või platseebot 24 tundi pärast keemiaravi (2. päeval). Juhuvlikuna pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli febrilset neutropeeniat vähem kui platseeborühmas (1% *versus* 17%, p < 0,001). Febrilise neutropeenias kliinilise diagnoosiga seonduvate hospitaliseerimiste ja intravenoosse antibiootilise ravi vajadus oli pegfilgrastiimi rühmas väiksem kui platseeborühmas (vastavalt 1% *versus* 14%, p < 0,001 ja 2% *versus* 10%, p < 0,001).

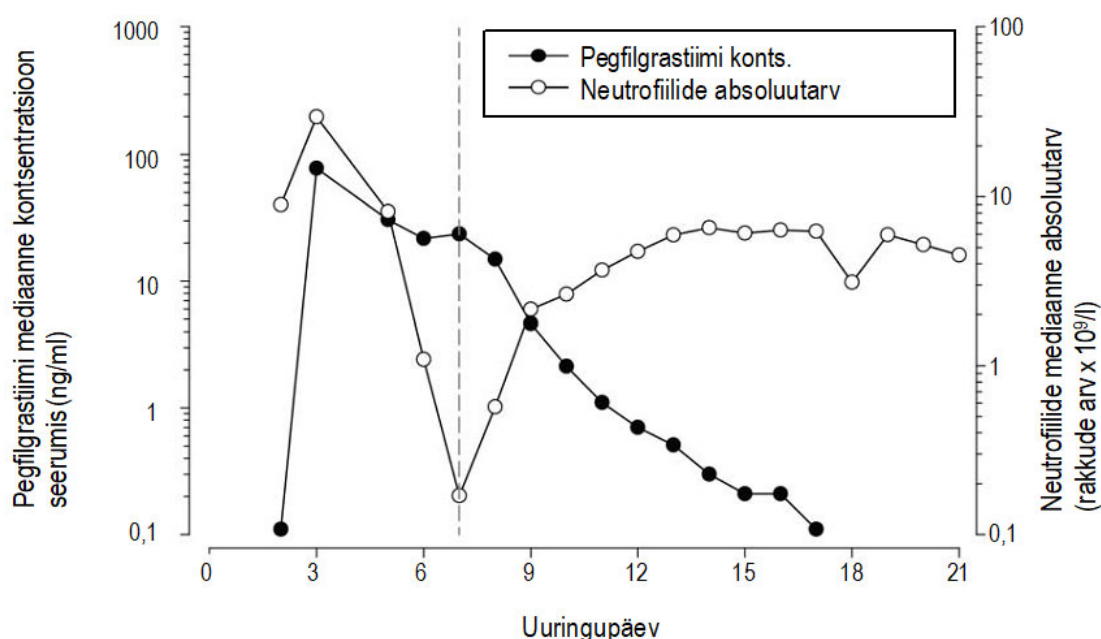
Väikeses (n = 83) II faasi topeltpimemeetodil tehtud kliinilises uuringus võrreldi *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel pegfilgrastiimi (ühekordne annus 6 mg) filgrastiimiga, manustatuna induktsioonkeemiaravi vältel. Raskest neutropeenias taastumise aja mediaanväärtus oli hinnanguliselt 22 päeva mõlemas uuringugrupis. Kaugtulemusi ei uuritud (vt lõik 4.4).

II faasi mitmekeskuselises juhuslikustatud avatud uuringus sarkoomiga lastel (n = 37), kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast 1. keemiaravi tsükli vinkristiini, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (VAdriaC/IE), täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat pikema kestusega (8,9 päeva) tõsist neutropeeniat (neutrofiilid < 0,5 × 10⁹/l) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 6 päeva ja 3,7 päeva) ning täiskasvanutel. Lisaks täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat febrilise neutropeenias kõrgemat esinemissagedust (75%), võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 70% ja 33%) ning täiskasvanutega (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast pegfilgrastiimi ühekordset nahaalust annust saavutatakse pegfilgrastiimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis 16...120 tundi pärast annustamist ja pegfilgrastiimi kontsentratsioonid seerumis säilivad müelosupressiivsele keemiaravile järgneva neutropeeniat vältel. Pegfilgrastiimi eritumine ei ole lineaarne annusega; pegfilgrastiimi kliirens seerumis väheneb annuse suurenedes. Pegfilgrastiim näib erituvat põhiliselt neutrofiilide vahendatud kliirensiga, mis suuremate annuste puhul küllastub. Kliirensimehhanismi iseregulatsiooni tõttu väheneb pegfilgrastiimi kontsentratsioon neutrofiilide taastumise algul seerumis kiiresti (vt joonis 1).

Joonis 1. Pegfilgrastiimi seerumikontsentratsiooni ja neutrofiilide absoluutarvu mediaanväärtuste profiilid keemiaravi saavatel patsientidel pärast 6 mg ühekordset süstimist



Neutrofiilide poolt vahendatava kliirensimehhanismi tõttu neeru- või maksakahjustused pegfilgrastiimi farmakokineetikat eeldatavalt ei mõjuta. Avatud ühekordse annuse uuringus (n = 31) ei mõjutanud neerukahjustuse erinevad staadiumid, kaasa arvatud terminaalne neerupuudulikkus pegfilgrastiimi farmakokineetikat.

Eakad

Piiratud andmete kohaselt on pegfilgrastiimi farmakokineetika eakatel (> 65 aastat) samasugune kui täiskasvanutel.

Lapsed

Pegfilgrastiimi farmakokineetikat uuriti 37 sarkoomiga lapsel, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast VAdriaC/IE keemiaravi lõppu. Noorimas vanusegrupis (0...5-aastased) oli pegfilgrastiimi keskmine süsteemne saadavus (AUC) (± standardhälve) 47,9 ± 22,5 µg t/ml kõrgem kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 22,0 ± 13,1 µg t/ml ja 29,3 ± 23,2 µg t/ml) (vt lõik 5.1). Välja arvatud noorimas vanuserühmas (0...5 aastat), oli keskmine AUC lastel sarnane täiskasvanud patsientide omaga, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast

kõrge riskiga II...IV staadiumi rinnanäärme vähi keemiaravi lõppu doksorubitsiini ja dotsetakseeliga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed traditsioonilistel toksilisuse uuringutel annuse korduval manustamisel näitasid eeldatavat farmakoloogilist toimet, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälist vereloomet ja põrna suurenemist.

Pegfilgrastiimi subkutaansel manustamisel tiinetele rottidele nende järglastel kõrvaltoimeid ei täheldatud, kuid küülikutel põhjustas pegfilgrastiim lootetoksilisust (tiinuse katkemist) kumulatiivses annuses, mis ületab ligikaudu 4-kordselt annust inimesele. Seda ei täheldatud, kui tiinetele küülikutele manustati pegfilgrastiimi annuses, mis vastab soovituslikule annusele inimesel. Loomkatses rottidega leiti, et pegfilgrastiim võib läbida platsentaarbarjääri. Loomkatses rottidega ei mõjutanud subkutaanselt manustatud pegfilgrastiim reproduktiivsust, fertiilsust, ovulatsioonitsükli, paaritumisevahelist perioodi ja paaritumist ning emakasisest elulemust. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 20
Jää-äädikhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, eriti naatriumkloriidi lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Stimufend'i võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühekordselt mitte üle 72 tunni. Kauem kui 72 tunniks toatemperatuurile jäetud Stimufend tuleb ära visata.

Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel (I tüüpi klaas) bromobutüül-*fluorotec*-sulguriga, roostevabast terasest nõelaga, nõelakattega ja automaatse nõelakaitsega.

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat; vt lõik 4.4).

Üks süstel sisaldab 0,6 ml süstelahust.
Blisterümbrisega pakend, milles on üks süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb Stimufend'i lahust kontrollida nähtavate osakeste suhtes. Süstida tohib ainult selget värvitut lahust.

Ülemäärasel raputamisel võib pegfilgrastiim kuhjuda, mis muudab selle bioloogiliselt inaktiivseks.

Süstlil tuleb lasta 30 minutit enne süstli kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1632/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Ühendkuningriik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stimufend 6 mg süstelahus süstlis
pegfilgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml süstelahuses.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20, jää-äädikhape, süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Pakendis 1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida tugevat raputamist.
Mitte kasutada, kui pakendi kate on katki või puudub.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1632/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Stimufend

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND AUTOMAATSE NÕELAKATTEGA SÜSTLILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stimufend 6 mg süstelahus
pegfilgrastimum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Subkutaanne
0,6 ml
1 üheannuseline süstel



EU/1/22/1632/001

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Stimufend 6 mg süstelahus
pegfilgrastimum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,6 ml

6. MUU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Stimufend 6 mg süstelahus **Pegfilgrastiim (*pegfilgrastimum*)**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Stimufend ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stimufend'i kasutamist
3. Kuidas Stimufend'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stimufend'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Stimufend ja milleks seda kasutatakse

Stimufend sisaldab toimeainena pegfilgrastiimi. Pegfilgrastiim on biotehnoloogia abil *E. coli* bakterites toodetav proteiin (valk). See kuulub proteiinide rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks, ja on väga sarnane inimese enda kehas toodetavale looduslikule proteiinile (granulotsüütide kolooniat stimuleerivale faktorile).

Stimufend'i kasutatakse tsütotoksilist keemiaravi (kiiresti kasvavaid rakke hävitavad ravimid) saavatel patsientidel neutropeeniat (teatud tüüpi valgete vereliblede – neutrofiilide – arvu vähenemine) kestuse lühendamiseks ja palavikuga neutropeeniat (valgete vereliblede arvu vähenemine koos palavikuga) ennetamiseks. Valged verelibled on tähtsad, sest need aitavad organismil võidelda infektsiooniga. Need rakud on keemiaravi mõju suhtes väga tundlikud ja nende arv kehas võib keemiaravi mõjul väheneda. Kui valgete vereliblede arv väheneb, võib neid jääda kehasse liiga vähe, et bakteritega võidelda, ja suureneb infektsiooni tekkimise oht.

Arst on määranud teile Stimufend'i selleks, et ergutada luuüdi (vereliblesid produtseeriv luu osa) tootma rohkem valgeid vereliblesid, mis aitavad organismil võidelda infektsiooniga.

2. Mida on vaja teada enne Stimufend'i kasutamist

Stimufend'i ei tohi kasutada

- kui olete pegfilgrastiimi, filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stimufend'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus, näoturse (anafülaksia), punetus ja õhetus, nahalööve ja sügelus nahal;
- kui teil on allergia lateksi suhtes. Süstli nõelakate sisaldab lateksi derivaati ja võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone;
- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla ägeda respiratoorse distresssündroomi (ingl *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) näht;
- kui teil tekib mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:
 - paistetused või tursed, millega võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetused ja täiskõhutunne ning üldine väsimustunne.Need võivad olla kapillaaride lekked sündroomiks nimetatava seisundi sümptomid, mis põhjustab vere leket väikestest veresoontest teie kehasse. Vt lõik 4.
- kui teil tekib valu ülakõhus või valu vasaku õla tipus. See võib olla põrnaprobleemi näht (splenomegalia);
- kui teil oli hiljuti tõsine kopsuinfektsioon (pneumoonia), vedelik kopsus (kopsuõdeem), kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus) või ebataoline leid rindkere röntgenülevõttel (kopsuinfiltraadid);
- kui teil tekivad mis tahes kõrvalekalded vererakkude arvus (nt valgete vererakkude arvu tõus või aneemia) või vereliistakute arvu langus, mistõttu väheneb vere hüübimisvõime (trombotsütopeenia). Arst võib pidada vajalikuks teie põhjalikumalt jälgimist;
- kui teil on sirprakuline aneemia. Arst võib pidada vajalikuks teie seisundi põhjalikumalt jälgimist;
- kui teil on rinna- või kopsuvähk, võib Stimufend'i manustamine keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal suurendada müelodüsplastilise sündroomi (MDS) nimelise vere vähieelse seisundi või ägeda müeloidse leukeemia (AML) nimelise verevähki riski. Sümptomite hulka võivad kuuluda väsimus, palavik ja kergesti tekkivad verevalumid või veritsus;
- kui teil on ootamatud allergianähud, nt lööve, sügelus või nõgestõbi nahal; näo, huulte, keele või teiste kehaosade turse, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus – need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud;
- kui teil on aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid; sellest on vähiga patsientide ja tervete doonorite puhul harva teatatud. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Teie arst määrab teile sageli vere ja uriini kontrollanalüüsid, sest Stimufend võib kahjustada pisikesi filtreid teie neerudes (glomerulonefriit).

Seoses pegfilgrastiimi kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (Stevensi-Johnsoni sündroom). Kui märkate ükskõik millist lõigus 4 kirjeldatud sümptomit, lõpetage pegfilgrastiimi kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole.

Te peate arstiga arutama verevähki tekke ohtu. Kui teil tekib verevähk või on suurem tõenäosus selle tekkeks, ei tohi te Stimufend'i kasutada, välja arvatud arsti soovitusel.

Ravivastuse kadumine pegfilgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile pegfilgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad pegfilgrastiimi toime.

Muud ravimid ja Stimufend

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Stimufend'i kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Tähtis on öelda arstile:

- kui olete rase;
- kui arvate, et olete rase, või
- kui kavatsete rasestuda.

Kui rasestute ravi ajal Stimufend'iga, teatage sellest palun oma arstile.

Stimufend'i kasutamisel peate rinnapiimaga toitmise katkestama, välja arvatud arsti soovitusel.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Stimufend ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Stimufend sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumatsetaati.

Ravim sisaldab 30 mg sorbitooli ühes 6 mg annuses, mis vastab 50 mg/ml.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Stimufend'i kasutada

Stimufend on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel alates 18. eluaastast.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 6 mg ühe subkutaanse (nahaaluse) süstena, mis tehakse süstli abil, vähemalt 24 tundi pärast viimast keemiaravi annust iga keemiaravitsükli lõpus.

Stimufend'i süstimine endale

Arst võib otsustada, et teil on mugavam Stimufend'i endale ise süstida. Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke ennast ise süstida, kui seda pole teile õpetatud.

Juhiste saamiseks, kuidas Stimufend'i endale ise süstida, lugege palun lõiku käesoleva infolehe lõpus.

Ärge raputage Stimufend'i tugevasti, sest see võib mõjutada ravimi aktiivsust.

Kui te kasutate Stimufend'i rohkem, kui ette nähtud

Kui kasutate Stimufend'i rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Stimufend'i süstida

Kui te süstite end ise ja unustasite Stimufend'i annuse manustamata, konsulteerige arstiga, millal peate süstima järgmise annuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:

- paistetud või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetud ja täiskõhutunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.

Need võivad olla aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkiva seisundi sümptomid, mida nimetatakse kapillaaride lekkse sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- luuvalu; teie arst soovitat, millist ravimit saate luuvalu leevendamiseks võtta;
- iiveldus ja peavalu.

Sagedad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- valu süstekohal;
- üldine valu ning liigeste ja lihaste valu;
- teie veres võivad tekkida muutused, mis on leitavad tavapäraste vereproovidega; teie vere valgeliblede sisaldus võib lühiajaliselt tõusta; teie vereliistakute arv võib langeda, mis võib põhjustada verevalumeid.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilist tüüpi reaktsioonid, k.a punetus ja õhetus, nahalööve ja kõrgeenenud sügelevad nahapiirkonnad;
- tõsised allergilised reaktsioonid, k.a anafülaksia (nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus, näoturse);
- põrna suurenemine;
- põrnarebend; mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. On tähtis, et võtate arstiga otsekohe ühendust, kui tunnete valu vasakul ülakõhus või vasemas õlas, sest tegemist võib olla põrna probleemiga;
- hingamishäired; kui teil on kõha, palavik ja hingamisraskus, teatage sellest oma arstile;
- Sweeti sündroom (nahapinnast kõrgemad valulikud ploomivärvi nahakahjustused jäsemetel ja mõnikord ka näol ning palavik), mille tekkes võib oma osa olla ka teistel asjaoludel;
- naha vaskuliit (nahaveresoonte põletik);
- väikeste filtrite kahjustus neerudes (glomerulonefriit);
- süstekoha punetus;
- verikõha (hemoptüüs);
- vereloomahaigused (müelodüsplastiline sündroom [MDS] või äge müeloidne leukeemia [AML]).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2;
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia);
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis avaldub punakate märklauataoliste või ringjate laikudena, mille keskel esineb kehatüvel sageli ville, naha koorumisena ning haavanditena suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmas. Naha- ja limaskestade reaktsioonidele võivad eelneda palavik ja gripile iseloomulikud sümptomid. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Stimufend'i kasutamine ning võtke viivitamata ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Stimufend'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Stimufend'i võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 30 °C) ühekordselt mitte üle 72 tunni. Kauem kui 72 tunniks toatemperatuurile jäetud Stimufend tuleb ära visata. Kõigi säilitamisega seotud küsimustega pöörduge palun arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et see on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Stimufend sisaldab

- Toimeaine on pegfilgrastiim. Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20, jää-äädikhape ja süstevesi. Vt lõik 2 „Stimufend sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumatsetaati“.

Kuidas Stimufend välja näeb ja pakendi sisu

Stimufend on selge ja värvitu süstelahus süstlis (6 mg/0,6 ml). Igas pakendis on 1 klaasist süstel koos roostevabast terasest nõela ja nõelakattega.

Süstel on varustatud automaatse nõelakaitsega.

Müügiloo hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised Stimufend'i (pegfilgrastiim) kasutamiseks

Üheannuseline süstel subkutaanseks süstimiseks

Tähtis:

Lugege pakendi infolehest olulist informatsiooni, mida te peate teadma Stimufend'i kohta, enne kui kasutate seda Stimufend'i kasutusjuhendit.

Enne Stimufend'i süstli kasutamist lugege seda tähtsat teavet.

Stimufend süstlite säilitamine:

- Hoidke Stimufend'i külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.
- **Mitte lasta** külmuda.
- Hoidke süstel originaalkarbis valguse eest kaitstult.
- Visake ära (kõrvaldage) Stimufend, mis on seisnud toatemperatuuril kuni 30 °C kauem kui 72 tundi.
- Hoidke Stimufend'i süstlit laste eest kättesaamatus kohas.

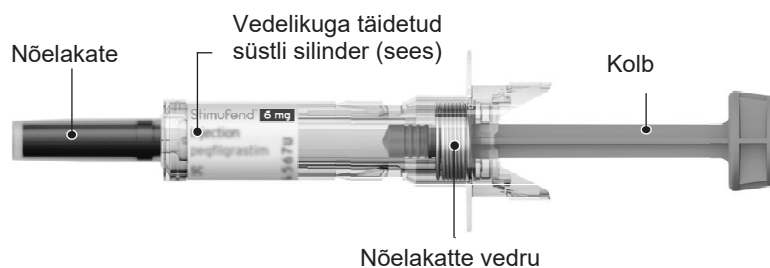
Süstli kasutamine:

- On tähtis, et te ei prooviks süstida Stimufend'i enne, kui te ise või teie hooldaja on saanud väljaõppe tervishoiutöötajalt.
- Stimufend'i ei tohi süstida lastele.
- Annuseid, mis on väiksemad kui 6 mg/0,6 ml, ei saa Stimufend'i süstli abil täpselt välja mõõta.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega märgistusel, sest see võib põhjustada haigestumise.
- **Ärge** raputage süstlit.
- **Ärge** eemaldage nõelakatet süstlilt enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui karp on avatud või rikutud.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Süstel võib olla purunenud, isegi kui te ei näe purunemiskohta. Kasutage uut süstlit.
- **Ärge** kasutage Stimufend'i, kui see on olnud külmunud või seisnud vahetu päikesevalguse käes.
- Süstli nõelakate sisaldab looduslikku kummit (lateks). Öelge oma tervishoiutöötajale, kui teil on allergia lateksi suhtes. Kui teil on lateksi suhtes allergia, siis ei tohi teile manustada Stimufend'i süstli abil.
- Stimufend'i süstlil on läbipaistev ohutuskate, mis katab nõela pärast süste tegemist.
- **Ärge** proovige aktiveerida läbipaistvat nõela ohutuskatet enne süstimist.
- **Ärge** pistke sõrmi läbipaistva nõela ohutuskatte avasse, sest võite ennast nõelaga vigastada.
- **Ärge** proovige Stimufend'i süstlit korduvalt kasutada, sest see võib põhjustada infektsiooni.

Mis tahes küsimuste korral helistage oma tervishoiutöötajale.

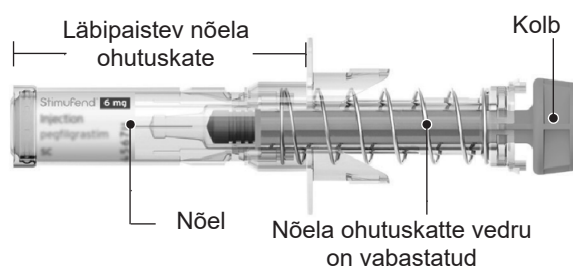
1. samm: valmistuge süstimiseks

Enne süstimist



Joonis A

Pärast täielikku süstimist (lābipaistev nõela ohutuskate on paigale lukustunud)



Joonis B

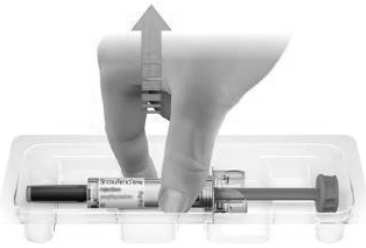
1.1 Pange vahendid valmis

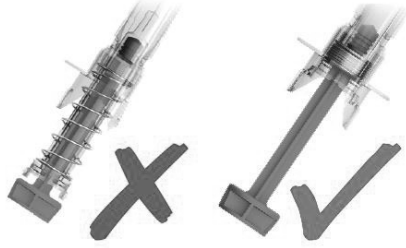
- Valmistage ette puhas sile pind, näiteks laud või töökoht, hästi valgustatud kohas.
- Lisaks vajate (ei ole pakendis kaasas) (joonis C):
 - 1 alkoholilapike
 - 1 vati- või marlitups ja
 - teravate jäätmete mahuti.



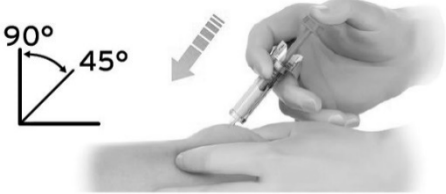
Joonis C

- Võtke karp külmkapist välja.
- Võtke karbist välja kinnise kattega plastalus.
- Asetage selles kattega plastalusel olev süstel puhtale siledale aluspinnale.

Jätke süstel suletud plastalusele ja laske sellel enne süstimist 30 minutit soojeneda toatemperatuurini (joonis D). Külma ravimi süstimine võib olla valulik.	 <i>Joonis D</i>
Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil, nagu mikrolaineahjus, kuuma vee või vahetu päikesevalguse käes.	
Ärge eemaldage nõelakatet sel ajal, kui süstel soojeneb toatemperatuurini.	
2. samm: peske käed	
2.1 Peske käed	
- Peske käsi hoolikalt seebi ja veega ning kuivatage puhta rätikuga (joonis E). - Ka siis, kui kasutate kindaid, peate ikkagi käsi pesema.	 <i>Joonis E</i>
3. samm: kontrollige süstlit	
3.1 Eemaldage süstel kattega plastaluselt	
Tõmmake ära plastaluse kate.	
Võtke kahe sõrmega kahelt poolt kinni läbipaistva nõela ohutuskatte keskkohast. Tõstke süstel kandikult, tõmmates seda otse üles (joonis F). Ärge haarake süstlit kolvist ega nõelakattest. See võib süstli rikkuda või aktiveerida läbipaistva nõela ohutuskatte.	 <i>Joonis F</i>
3.2 Kontrollige süstlit	
Kontrollige, et süstlil, läbipaistval nõela ohutuskattel ja nõelakattel ei ole pragusid ega kahjustusi (joonis G).	 <i>Joonis G</i>

Kontrollige, kas nõelakate on kindlalt kinni (joonis H).	 <i>Joonis H</i>
Kontrollige, et nõela ohutusvedru ei ole välja tõmmatud (joonis I).	 <i>Joonis I</i>
Ärge kasutage süstlit, kui sellel on kahjustusi. Sel juhul visake süstel teravate jäätmete mahutisse (vt 6. samm) ja võtke kohe ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.	
3.3 Kontrollige vedelikku	
Kontrollige vedelikku läbi läbipaistva vaateava süstli sildis, et veenduda, kas ravim on selge, värvitu ja ei sisalda väikseid osakesi ega helbeid (joonis J).	 <i>Joonis J</i>
Ärge kasutage süstlit, kui ravim on hägune või kui selles on väikseid osakesi või helbeid. Sel juhul visake süstel teravate jäätmete mahutisse (vt 6. samm) ja helistage kohe oma tervishoiutöötajale või apteekrile.	
3.4 Kontrollige silti	
Kontrollige süstli silti, et veenduda:	
- Sildil on ravimi nimi Stimufend (joonis K). - Kõlblikkusaeg ei ole möödunud (joonis L). - Annuse tugevus on 6 mg/0,6 ml	 <i>Joonis K</i>

Ärge kasutage süstlit, kui: • Sildil ei ole ravimi nimi Stimufend. • Sildil olev kõlblikkusaeg on möödunud. • Annuse tugevus ei ole 6 mg/0,6 ml.	 <i>Joonis L</i>
Sel juhul visake süstel teravate jäätmete mahutisse (vt 6. samm) ja helistage kohe oma tervishoiutöötajale või apteekrile.	
4. samm: valmistuge süstima	
4.1 Valige süstekoht (joonis M)	
Sobivad kohad on: • Reite eesmine pind või • Kõhupiirkond (alakõht), välja arvatud 5 cm raadiuses naba ümber.	 <i>Joonis M</i>
• Kui te süstite kedagi teist, siis võite süstida ka käsivarre tagapinnale või tuhara ülemisse välisesse neljandikku (joonis N). • Süstige ainult näidatud kohtadesse.	 <i>Joonis N</i>
Ärge süstige piirkondadesse, mis on valusad (hellad), verevalumitega, punetavad, kõvastunud, armistunud või kus on venitusarme või tätoveeringuid.	
Ärge süstige läbi riiete.	
4.2 Puhastage süstekoht	
• Pühkige süstekoha nahka alkoholilapikesega, et seda puhastada (joonis O). Laske nahal kuivada. Ärge puudutage süstekohta uuesti enne süstimist.	 <i>Joonis O</i>
5. samm: süstige ravimit	
5.1 Eemaldage nõelakate	

• Hoidke süstlit kinni läbipaistvast nõela ohutuskattest. • Eemaldage teise käega nõelakate, tõmmates selle otsesuunas maha (joonis P). • Visake nõelakate teravate jäätmete mahutisse.	 <i>Joonis P</i>
Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda ühegi pinna vastu, kui olete nõelakatte eemaldanud.	
5.2 Pigistage nahk volti	
• Võtke nahk süstekoha piirkonnas ettevaatlikult volti (ärge pigistage ega puudutage puhastatud ala), et vältida lihasesse süstimist (joonis Q).	 <i>Joonis Q</i>
5.3 Torgake nõel sisse	
• Hoidke süstlit teises käes nagu pliiatsit. • Torgake nõel kiiresti naha sisse 45...90-kraadise nurga all (joonis R).	 <i>Joonis R</i>
5.4 Süstige	
• Vajutage ettevaatlikult põidlaga kolvile, kuni see on lõpuni lükatud, et süstida kogu annus (joonis S).	 <i>Joonis S</i>
• Kolvi peab lükkama lõpuni, et süstida kindlasti kogu annus (joonis T). • Hoidke süstlit kindlalt paigal, ärge seda liigutage.	 <i>Joonis T</i>

Ärge tõmmake nõela nahast välja enne, kui kolv on lõpuni lükatud.	
5.5 Lõpetage süstimine	
Võtke aeglaselt pöial kolvilt ära. See võimaldab liikuda nõelal üles läbipaistvasse nõela ohutuskattes, mis katab kogu nõela (joonis U).	 <i>Joonis U</i>
Tähtis: helistage kohe oma tervishoiutöötajale või apteekrile, kui: - te ei süstinud kogu annust või - läbipaistev nõela ohutuskate ei aktiveeru pärast täielikku süstimist. Vale koguse ravimi süstimine võib ravitoimet vähendada või edasi lükata.	
Ärge korduvkasutage süstlit osalise süstimise korral.	
Ärge proovige panna nõelakatet nõelale tagasi, sest võite ennast nõelaga torgata.	
Kui süstekohal on verd või vedelikku, siis suruge õrnalt vati- või marlitupsuga nahale (joonis V). Vajadusel võite kasutada plaastrit.	 <i>Joonis V</i>
Ärge hõõruge süstekohta.	
6. samm: visake süstel minema	
6.1 Visake kasutatud süstlid teravate jäätmete mahutisse kohe pärast kasutamist (joonis W). Ärge visake süstleid majapidamisprahi hulka.	 <i>Joonis W</i>
- Kui teil ei ole teravate jäätmete mahutit, siis võite kasutada majapidamiskonteinerit, mis vastab järgmistele tingimustele: - on valmistatud vastupidavast plastist; - on kindlalt suletav torkekindla korgiga, nii et teravad esemed ei saa välja tulla; - seisab kasutamise ajal kindlalt püsti; - on lekkekindel ja - on õigesti märgistatud, et hoiatada konteinerites olevate ohtlike jäätmete eest. - Kui teie teravate jäätmete mahuti on peaaegu täis, siis järgige oma piirkondlikke juhiseid teravate jäätmete mahuti utiliseerimiseks. Võimalik, et kehtib kohalik kord, kuidas tuleb kasutatud nõelu ja süstlaid hävitada.	

Ärge visake kasutatud teravate jäätmete mahutit minema koos majapidamisprahiga, välja arvatud juhul kui teie kohalikud juhisid seda lubavad.
Ärge korduvkasutage teravate jäätmete mahutit.