

Lijek koji više nije odobren

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ristempa 6 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela**.

* Proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

** Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E420)

Jedna napunjena štrcaljka sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Ristempom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jednokratna doza Ristempa od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

Način primjene

Ristempa se injicira supkutano. Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu. Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ristempe u djece nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1. i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one s terminalnim stadijem bolesti bubrega.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci Ristempe na akutnu mijeloičnu leukemiju nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije rasta granulocita može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost Ristempe nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od akutne mijeloične leukemije.

Sigurnost i djelotvornost primjene Ristempe u bolesnika s *de novo* AML mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti Ristempe u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

Prijavljene su manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF). Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti prethodni znaci akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu Ristempe treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su manje česti, ali obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i manje česti slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje Ristempom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom prepisivati Ristempu u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

Leukocitoza

Broj leukocita od $100 \times 10^9/l$ ili više primijećen je u manje od 1% bolesnika koji su primali Ristempu. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze. Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi $50 \times 10^9/l$, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih Ristempom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje Ristempom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Ristempa se ne smije primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Sigurnost i djelotvornost Ristempe u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih davatelja nije odgovarajuće ispitana.

Kapica na igli napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

Ristempa sadrži sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ristempa sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 6 mg, tj. Zanimarive količine natrija.

Kako bi se poboljšalo praćenje lijekova koji sadrže faktore stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF), zaštićeno ime primijenjenog lijeka mora se jasno navesti u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeoloidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, Ristempu treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima Ristempa sigurno primjenjivala 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena Ristempe i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena Ristempe i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživao. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost Ristempe nisu ispitivani u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju Ristempe s bilo kojim drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Ristempa tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Žene koje zatrudne za vrijeme liječenja lijekom Ristempa potiču se da se upišu u Amgenov Program praćenja trudnoće. Podaci o kontaktu dostupni su u dijelu 6 Upute o lijeku.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju Ristempe/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Ristempa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Žene koje doje za vrijeme liječenja lijekom Ristempa potiču se da se upišu u Amgenov Program praćenja dojenja. Podaci o kontaktu dostupni su u dijelu 6 Upute o lijeku.

Plodnost

Pegfilgastrim nije utjecao na svojstva reprodukcije ili plodnost muških i ženskih štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ristempa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često $\geq 1/10$) i mišićno-koštana bol (često). Bol u kostima je uglavnom bila blaga do umjerena, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja s Ristempom (manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). U bolesnika koji primaju Ristempu mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sažeti tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija ¹ Leukocitoza ¹	Kriza srpastih stanica ² , Splenomegalija ² Ruptura slezene ²		
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ¹				
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara ¹		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			Akutni respiratorni distres sindrom ² ; Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza)		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina ¹				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna dermatoza) ^{1,2} ; Kožni vaskulitis ^{1,2}		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgijska, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja ¹ Ne-kardijalna bol u prsištu	Reakcije na mjestu injiciranja ²		
Pretrage			Povišena razina laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze ¹ ; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST ¹		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Glomerulonefritis ²		

¹ Vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava" ispod.

² Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslim bolesnicima. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su Ristempu primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i postojeća hematološka zloćudna bolest.

U bolesnika liječenih Ristempom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju Ristempu nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)) kao i bol na mjestu injiciranja (često $\geq 1/100$ do $< 1/10$) javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja Ristempom.

Prijavljeni su česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) slučajevi leukocitoze (broj leukocita $> 100 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali Ristempu nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika, koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT (alanin aminotransferaze) ili AST (aspartat aminotransferaze). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije rasta granulocita prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92%) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80%) i 12-21 godina (67%), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 $\mu g/kg$ primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih reakcija. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktor stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13

Ljudski faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom polietilen-glikola (PEG) od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofili nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, *in vitro*, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnika s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40%. U jednom ispitivanju (n = 157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95% CI – 0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13%, a 20% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7%, 95% CI od -19%, 5%). U drugom ispitivanju (n=310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4. stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95% CI -0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9%, a 18% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 9%, 95% CI od -16,8%, -1,1%).

U placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnika s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10-20% (docetaksel 100 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnika tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnika randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1% prema 17%, p < 0,001). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1% prema 14%, p < 0,001 te 2% prema 10%, p < 0,001).

U malom (n = 83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloidnom leukemijom liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanim tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti poglavlje 4.4).

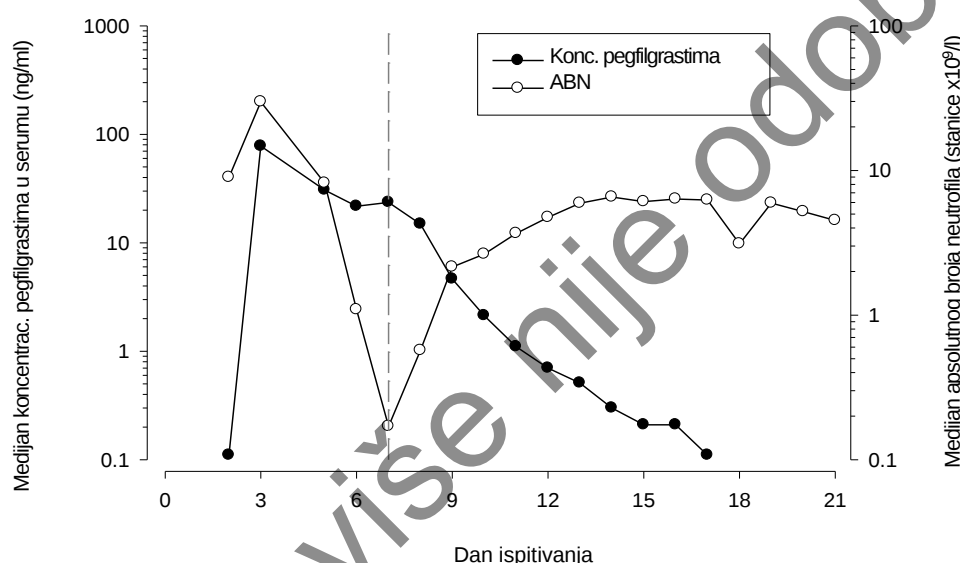
U fazi II (n = 37) multicentričnog, randomiziranog, otvorenog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili < 0,5 x 10⁹) u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi

6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (75%) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70% odnosno 33%) odnosno odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulatorajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofili ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre ili bubrega utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze (n = 31) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalni stadij bolesti, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 5 godina) imala su veću srednju ekspoziciju pegfilgrastimu (AUC) ($\pm$ standardno odstupanje) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 – 11, odnosno 12 – 21 godine ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml te $29,3 \pm 23,2$ µg·hr/ml) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 – 5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II–IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Istraživanja kod štakora ukazala su na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat*
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

*Natrijev acetat nastaje titracijom ledene acetatne kiseline s natrijevim hidroksidom.

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ristempa se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) jednokratno, tijekom najviše 72 sata. Ristempa ostavljena na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora ukloniti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost Ristempe.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s gumenim čepom i s iglom od nehrđajućeg čelika, sa ili bez automatskog štitnika za iglu.

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa) (vidjeti dio 4.4).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja od jedne napunjene štrcaljke koja može biti ili u blisteru ili u pakiranju bez blistera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, potrebno je provjeriti sadrži li otopina Ristempe vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije injiciranja pričekajte da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/996/001 pakiranje od 1 štrcaljke u blisteru
EU/1/15/996/002 pakiranje od 1 štrcaljke bez blistera
EU/1/15/996/003 pakiranje od 1 štrcaljke u blisteru sa štitnikom za iglu

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: Travanj 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320
SAD

Amgen Manufacturing Limited
P.O Box 4060
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777-4060
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Amgen Europe BV
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nizozemska

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove
- Uoči svake izmjene sustava upravljanja rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SA ŠTRCALJKOM U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Ristempa 6 mg otopina za injekciju
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbit 20, voda za injekcije. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu upotrebu (0,6 ml).

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu upotrebu s automatskim štitnikom za iglu (0,6 ml).

Pakiranje od jedne štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Važno: Pročitajte Uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/996/001 pakiranje od 1

EU/1/15/996/003 pakiranje od 1 sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ristempa

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE SA ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Ristempa 6 mg injekcija
pegfilgrastim

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.

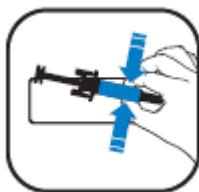
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ristempa 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Amgen Europe B.V.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SA ŠTRCALJKOM BEZ BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Ristempa 6 mg otopina za injekciju
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu upotrebu (0,6 ml).
Pakiranje od jedne štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/996/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ristempa

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI BEZ BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ristempa 6 mg injekcija
pegfilgrastim
S.C.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Amgen Europe B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Ristempa 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki pegfilgrastim

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ristempa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ristempu
3. Kako primjenjivati Ristempu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ristempu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ristempa i za što se koristi

Ristempa sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bjelančevina dobivena biotehnološkim postupkom u bakteriji *E.coli*. Pripada grupi bjelančevina naziva citokini i vrlo je sličan prirodnoj bjelančevini (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) koju stvara Vaše vlastito tijelo.

Ristempa se primjenjuje za smanjenje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom), koji se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao Ristempu za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ristempu

Nemojte primjenjivati Ristempu

- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, proteine dobivene iz *E. coli* ili neki drugi sastojak ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene Ristempa:

- ako imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog pritiska, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksa), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe;
- ako ste alergični na lateks. Kapica na igli napunjene štrcaljke sadrži derivat lateksa koji može uzrokovati teške alergijske reakcije;
- ako počnete kašljati, imate vrućicu ili otežano disanje. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma odraslih (ARDS);
- ako imate znakove jedne od sljedećih ili kombinacije sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđom učestalošću mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće, te opći osjećaj umora.Ovo mogu biti znakovi stanja koje se zove „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4;
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene);
- ako ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rentgenski nalaz pluća (plućna infiltracija);
- ako imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjeni broj krvnih pločica koji može uzrokovati poremećaje u zgrušavanju (trombocitopenija). Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako bolujete od anemije srpastih stanica. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako primijetite iznenadne znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje, to bi mogli biti znakovi teške alergijske reakcije.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer Ristempa može oštetiti sitne filtere unutar Vaših bubrega (glomerulonefritis).

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate ili postoji neposredna opasnost od razvoja oblika raka krvi, ne biste trebali primjenjivati Ristempu, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Drugi lijekovi i Ristempa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Ristempa nije ispitivana u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

- ako ste trudni;
- ako sumnjate da ste trudni; ili
- ako planirate imati dijete.

Ukoliko zatrudnite tijekom primjene Ristempe, molimo obavijestite liječnika. Možda će Vas potaknuti da se pridružite Amgenovom programu praćenja trudnoće. Podatke o kontaktu lokalnog predstavnika nalaze se u dijelu 6 ove upute.

Ako primjenjujete Ristempu, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije.

Ukoliko ipak dojite tijekom primjene Ristempe, možda će Vas liječnik potaknuti da se uključite u Amgenov program praćenja dojenja. Podatke o kontaktu lokalnog predstavnika nalaze se u dijelu 6 ove upute.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ristempa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ristempa sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat

Ristempa sadrži sorbitol (jedan oblik šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg doze, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Ristempu

Ristempa se primjenjuje u odraslih osoba starijih od 18 godina.

Uvijek primijenite Ristempu točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je 6 mg primijenjena jednom potkožnom injekcijom (injekcija pod kožu) pomoću napunjene štrcaljke, koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Ne tresite snažno Ristempu jer to može utjecati na njezinu aktivnost.

Samostalno davanje Ristempe

Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako si sami injicirate Ristempu. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati Ristempu potražite u dijelu na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više Ristempe nego što biste trebali

Ako primijenite više Ristempe nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili injicirati Ristempu

Ako si zaboravite dati dozu Ristempe, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ako imate neku od navedenih nuspojava ili kombinaciju navedenih nuspojava:

- oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može se javiti u do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima.
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene.
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene su imali smrtni ishod. Ako osjetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Molimo obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignute, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu.
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje sitnih filtera unutar bubrega (glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ristempu

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke (Rok valjanosti/EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ristempu možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati je na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C), ali ne dulje od 3 dana. Kada štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 30 °C), mora se upotrijebiti u roku od 3 dana ili zbrinuti.

Ne zamrzavati. Ristempa se može upotrijebiti ako je bila slučajno zamrznuta jednokratno i kraće od 24 sata.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ristempa sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Pomoćne tvari su natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbit 20 i voda za injekcije. Vidjeti dio 2.

Kako Ristempa izgleda i sadržaj pakiranja

Ristempa je bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

U svakom pakiranju nalazi se 1 napunjena štrcaljka od stakla tipa I s pripojenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapičom za iglu. Štrcaljke se isporučuju u blisteru ili bez blistera.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Proizvođač:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Dodatne informacije

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland
Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Upute za injiciranje Ristempe napunjenom štrcaljkom

Ovo poglavlje sadrži upute o samoprimjeni injekcije Ristempe. Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako niste prošli obuku kod svojeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika. Ako imate pitanja o primjeni injekcije, obratite se svojem liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.

Kako ćete Vi ili osoba koja Vam daje injekciju koristiti Ristempa napunjenu štrcaljku?

Injekciju ćete si morati dati u tkivo odmah ispod kože. To se naziva potkožnom injekcijom.

Potrebni pribor

Za samoprimjenu potkožne injekcije trebate:

- napunjenu štrcaljku Ristempe i
- vatu natopljenu alkoholom ili slično.

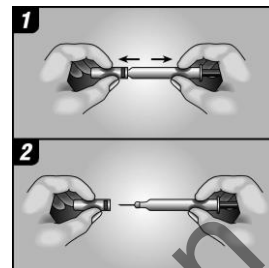
Što trebam učiniti prije samoprimjene potkožne injekcije Ristempe?

1. Izvadite štrcaljku iz hladnjaka.
2. Ne tresite napunjenu štrcaljku.
3. **Ne uklanjajte** zaštitnu kapicu sa štrcaljke prije nego što ste spremni za injiciranje.
4. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.
5. Provjerite izgled Ristempe. Tekućina mora biti bistra i bezbojna. Ako sadrži vidljive čestice, ne smijete je koristiti.
6. Da bi injiciranje bilo ugodnije, ostavite napunjenu štrcaljku oko 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu ili je pažljivo držite u ruci nekoliko minuta. **Ne zagrijavajte** Ristempu ni na bilo koji drugi način (primjerice, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).
7. **Temeljito operite ruke.**
8. Nađite pogodnu, dobro osvijetljenu, čistu površinu i stavite potrebni pribor na dohvata ruke.

Kako se priprema injekcija Ristempe?

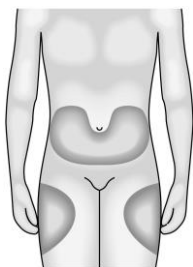
Prije injiciranja Ristempe morate učiniti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i pažljivo skinite zaštitnu kapicu s igle bez okretanja. Vodoravno ga izvucite kao što je prikazano na slikama 1. i 2. Ne dirajte iglu i ne gurajte klip.



2. Možda ćete primijetiti male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate uklanjati mjehuriće zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićima zraka je bezopasno.
3. Sada možete koristiti napunjenu štrcaljku.

Gdje trebam primijeniti injekciju?



Najpogodnija mjesta za samoprimjenu su:

- gornji dio bedara; i
- trbuh, osim područja oko pupka.

Ako Vam netko drugi daje injekciju, može to činiti i u stražnji dio nadlaktice.

Kako ću primijeniti injekciju?

1. Očistite kožu koristeći vatu natopljenu alkoholom.
2. Palcem i kažiprstom uhvatite kožu (bez stiskanja). Ubodite iglu u kožu.
3. Gurajte klip prema dolje polaganim, stalnim pritiskom. Gurajte klip do kraja dokle god je moguće kako bi injicirali svu tekućinu.
4. Nakon injiciranja tekućine, uklonite iglu i pustite kožu.
5. Ako primijetite točkicu krvi, možete je ukloniti pamučnom vatom ili maramicom. Ne trljajte mjesto injiciranja. Ako je potrebno, možete mjesto injiciranja prekriti flasterom.
6. Ne koristite Ristempu koja je ostala u štrcaljki.

Zapamtite

Svaku štrcaljku koristite samo za jedno injiciranje. Ako imate bilo kakvih poteškoća, obratite se za pomoć i savjet svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Uklanjanje upotrijebljenih štrcaljki

- Ne vraćajte kapicu na upotrijebljenu iglu.
- Čuvajte iskorištene štrcaljke izvan pogleda i dohvata djece.

- Iskorištene štrcaljke treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako zbrinuti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Ristempa 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki pegfilgrastim

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ristempa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ristempu
3. Kako primjenjivati Ristempu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ristempu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ristempa i za što se koristi

Ristempa sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bjelančevina dobivena biotehnološkim postupkom u bakteriji *E.coli*. Pripada grupi bjelančevina naziva citokini i vrlo je sličan prirodnoj bjelančevini (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) koju stvara Vaše vlastito tijelo.

Ristempa se primjenjuje za smanjenje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom), koji se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao Ristempu za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ristempu

Nemojte primjenjivati Ristempu

- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, proteine dobivene iz *E. coli* ili neki drugi sastojak ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene Ristempa:

- ako imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog pritiska, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksa), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe;
- ako ste alergični na lateks. Kapica na igli napunjene štrcaljke sadrži derivat lateksa koji može uzrokovati teške alergijske reakcije;
- ako počnete kašljati, imate vrućicu ili otežano disanje. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma odraslih (ARDS);
- ako imate znakove jedne od sljedećih ili kombinacije sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđom učestalošću mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće, te opći osjećaj umora.Ovo mogu biti znakovi stanja koje se zove „sindrom povećane propusnosti kapilara” koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4;
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene);
- ako ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rentgenski nalaz pluća (plućna infiltracija);
- ako imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjeni broj krvnih pločica koji može uzrokovati poremećaje u zgrušavanju (trombocitopenija). Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako primijetite iznenadne znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje, to bi mogli biti znakovi teške alergijske reakcije.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer Ristempa može oštetiti sitne filtere unutar Vaših bubrega (glomerulonefritis).

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate ili postoji neposredna opasnost od razvoja oblika raka krvi, ne biste trebali primjenjivati Ristempu, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Drugi lijekovi i Ristempa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Ristempa nije ispitivana u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

- ako ste trudni;
- ako sumnjate da ste trudni; ili
- ako planirate imati dijete.

Ukoliko zatrudnite tijekom primjene Ristempa, molimo obavijestite liječnika. Možda će Vas potaknuti da se pridružite Amgenovom programu praćenja trudnoće. Podatke o kontaktu lokalnog predstavnika nalaze se u dijelu 6 ove upute.

Ako primjenjujete Ristempu, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije.

Ukoliko ipak dojite tijekom primjene Ristempe, možda će Vas liječnik potaknuti da se uključite u Amgenov program praćenja dojenja. Podatke o kontaktu lokalnog predstavnika nalaze se u dijelu 6 ove upute.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ristempa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ristempa sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat

Ristempa sadrži sorbitol (jedan oblik šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg doze, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Ristempu

Ristempa se primjenjuje u odraslih osoba starijih od 18 godina.

Uvijek primijenite Ristempu točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je 6 mg primijenjena jednom potkožnom injekcijom (injekcija pod kožu) pomoću napunjene štrcaljke, koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Ne tresite snažno Ristempu jer to može utjecati na njezinu aktivnost.

Samostalno davanje Ristempe

Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako si sami injicirate Ristempu. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati Ristempu potražite u dijelu na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više Ristempe nego što biste trebali

Ako primijenite više Ristempe nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili injicirati Ristempu

Ako si zaboravite dati dozu Ristempe, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ako imate neku od navedenih ili kombinaciju navedenih nuspojava:

- oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može se javiti u 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene.
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene su imali smrtni ishod. Ako osjetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Molimo obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignute, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu.
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje sitnih filtera unutar bubrega (glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ristempu

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (EXP) navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke (Rok valjanosti/EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ristempu možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C), ali ne dulje od 3 dana. Kada injekcijsku štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 30 °C), mora se upotrijebiti u roku od 3 dana ili zbrinuti.

Ne zamrzavati. Ristempa se može upotrijebiti ako je bio slučajno zamrznut jednokratno i kraće od 24 sata.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je замуćen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ristempa sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Pomoćne tvari su natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitat 20 i voda za injekcije. Vidjeti dio 2.

Kako Ristempa izgleda i sadržaj pakiranja

Ristempa je bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

U svakom pakiranju nalazi se 1 napunjena štrcaljka od stakla tipa I s pripojenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapičom za iglu. Štrcaljke se isporučuju s automatskim sigurnosnim sustavom za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Proizvođač:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Dodatne informacije

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 33 321 13 22

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

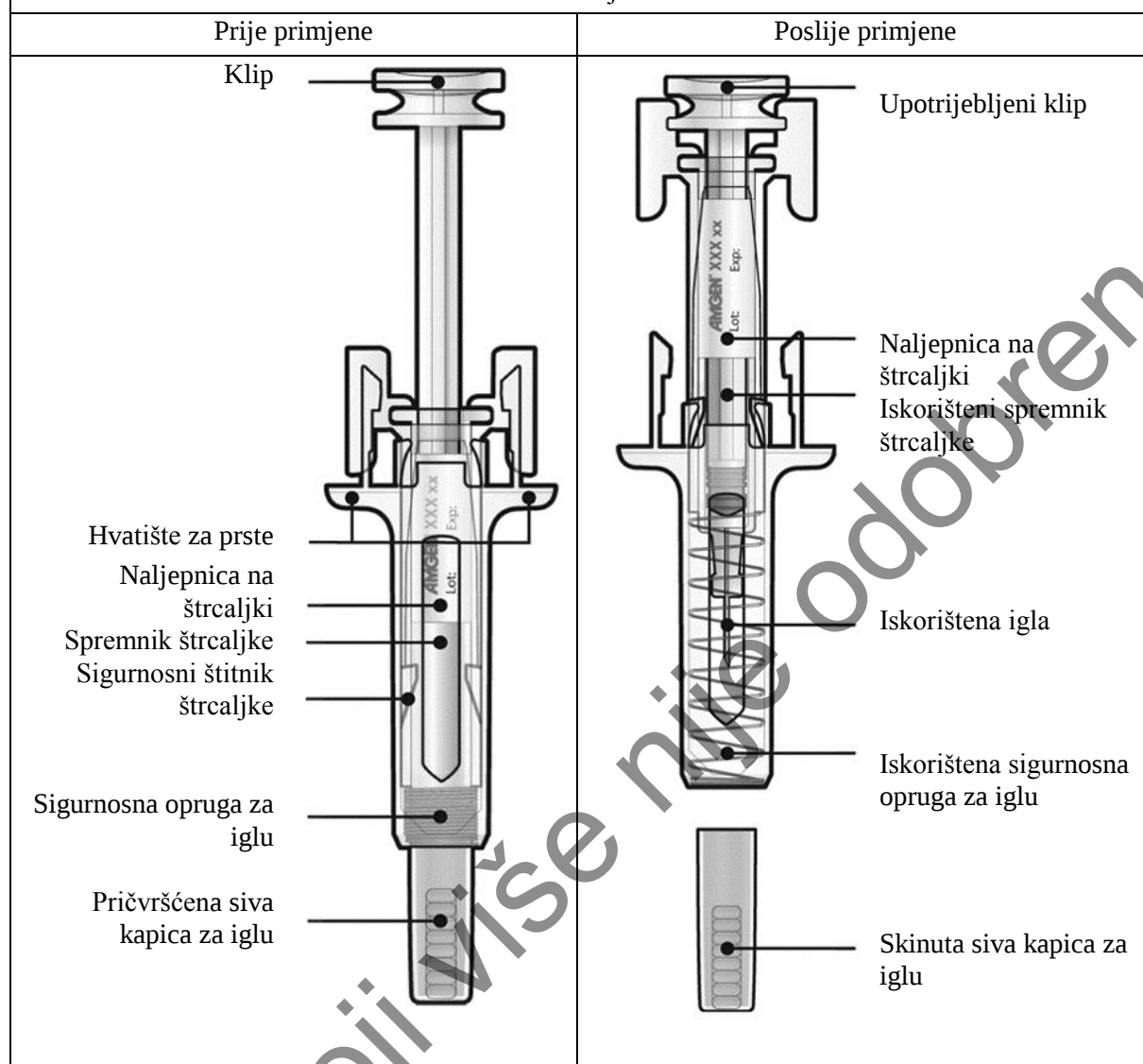
Drugi izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu:

Priručnik o dijelovima



Važno

Prije korištenja Ristempa napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom za iglu, pročitajte ove važne informacije:

- Važno je da ne pokušavate dati sebi injekciju ukoliko niste prošli obuku kod svojeg liječnika ili zdravstvenog djelatnika
- Ristempa se daje u obliku injekcije u tkivo odmah ispod kože (potkožna injekcija)
- Obavijestite svog liječnika ukoliko ste alergični na lateks. Kapica igle na napunjenoj štrcaljki sadrži derivat lateksa i može prouzročiti teške alergijske reakcije.
- ✗ **Ne** uklanjajte sivu kapicu igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.
- ✗ **Ne** upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ukoliko je prethodno pala na tvrdnu površinu. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i pozovite svog liječnika ili zdravstvenog djelatnika.
- ✗ **Ne** pokušavajte aktivirati napunjenu štrcaljku prije injiciranja.
- ✗ **Ne** pokušavajte ukloniti prozirni sigurnosni štitnik štrcaljke s napunjene štrcaljke.
- ✗ **Ne** pokušavajte odlijepiti odvojivu naljepnicu sa spremnika napunjene štrcaljke prije primjene injekcije.

Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku.

Korak 1: Priprema

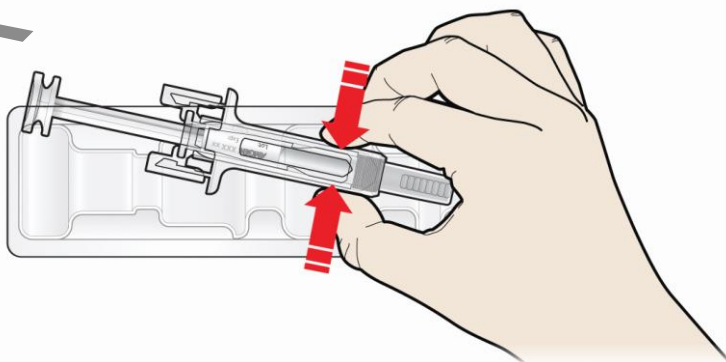
- | | |
|----------|--|
| A | Izvadite podlogu napunjene štrcaljke iz pakiranja i prikupite pribor potreban za davanje injekcije: alkoholne maramice, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije uključeno). |
|----------|--|

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperature kroz oko 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

Položite novu napunjenu štrcaljku i pribor na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu.

- ✗ **Ne** pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalovna pećnica.
- ✗ **Ne** izlažite napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- ✗ **Ne** tresite napunjenu štrcaljku.
- **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.**

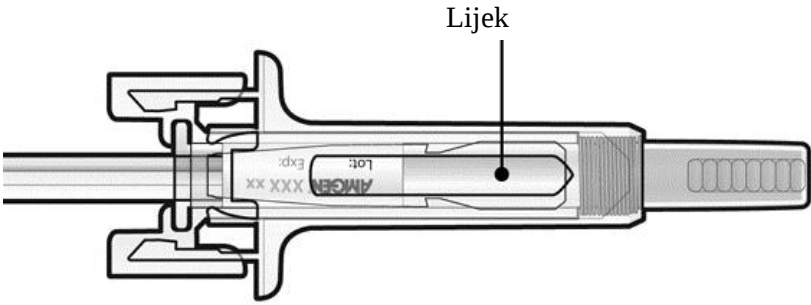
- | | |
|----------|---|
| B | Oslobodite podlogu skidanjem omota. Uhvatite napunjenu štrcaljku za sigurnosni štitnik kako biste je izvadili iz podloge. |
|----------|---|

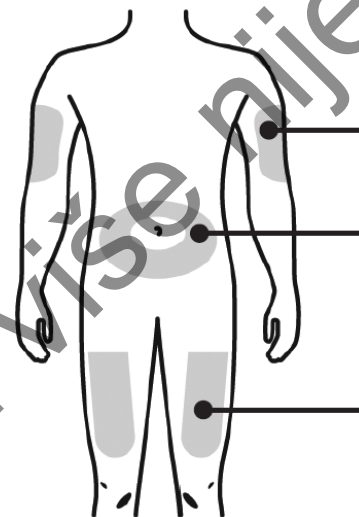


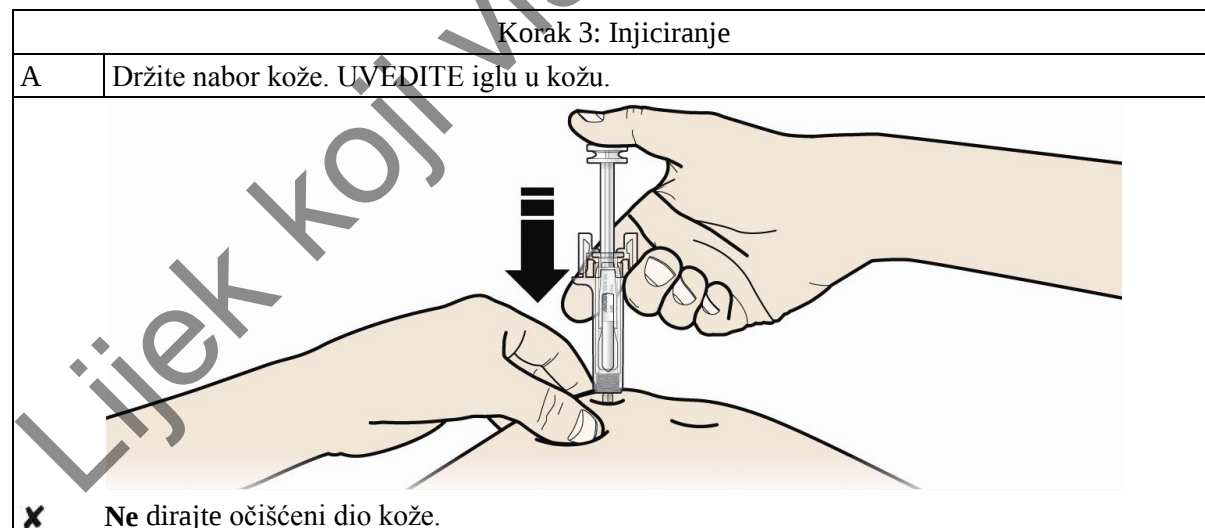
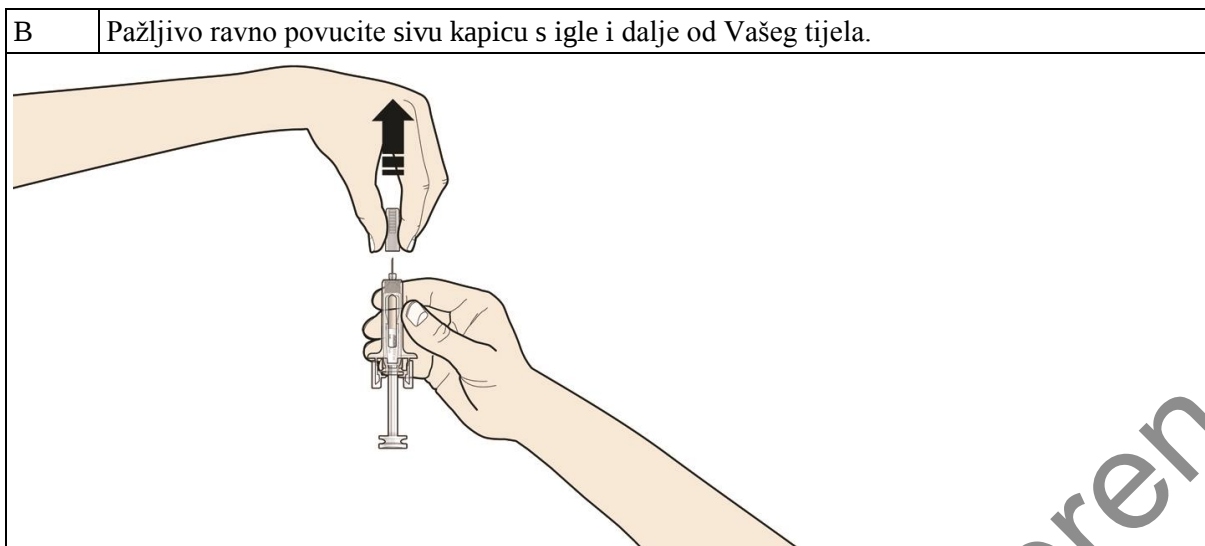
Uhvatite ovdje

Zbog sigurnosti:

- ✗ **Ne** hvatajte klip.
- ✗ **Ne** hvatajte sivi pokrov igle.

C	Provjerite lijek i napunjenu štrcaljku
	
✗ Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku: • Ukoliko lijek izgleda mutan ili su u njemu vidljive čestice. Lijek treba biti bistra i bezbojna tekućina. • Ukoliko bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknut ili slomljen. • Ukoliko nema sivog pokrova za iglu ili nije dobro pričvršćen. • Ukoliko je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca. U svim navedenim slučajevima, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku.	

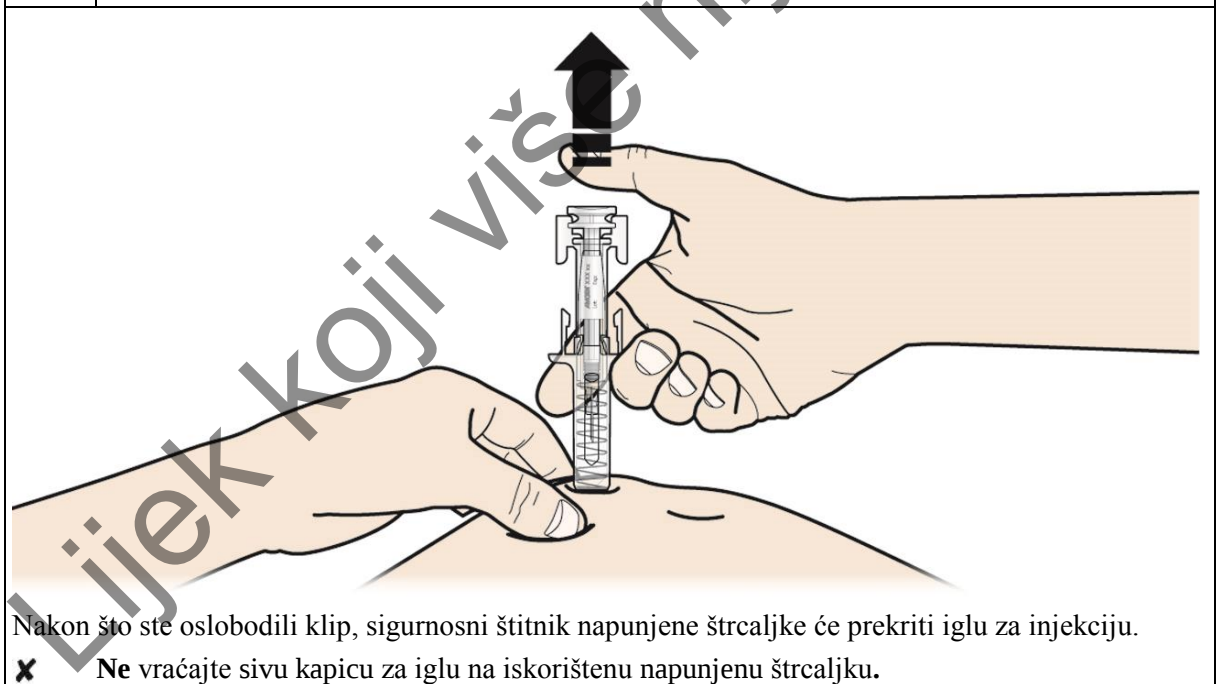
Korak 2: Pripremite se	
A	Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.
	
Možete injicirati na sljedeća mjesta: • Gornji dio bedra. • Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka. • Vanjsko područje nadlaktice (samo ako vam netko drugi daje injekciju). Očistite mjesto injiciranja vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se koža osuši. ✗ Ne dirajte očišćeno mjesto prije injiciranja. ! Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.	



B	POGURNITE klip polaganim i postojanim pritiskom dok ne osjetite ili ne čujete „škljoc“. Gurajte sve do kraja uz škljocanje.
---	---



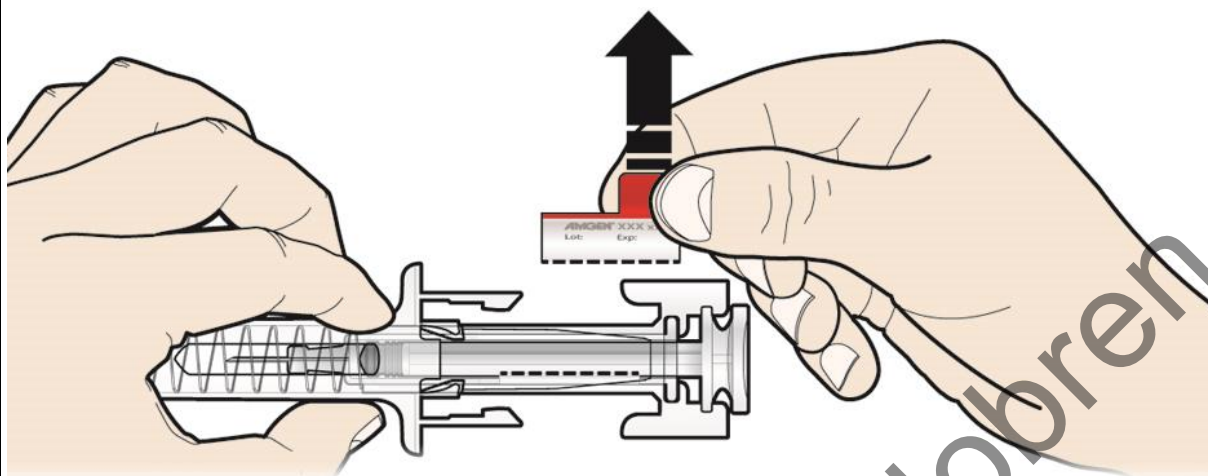
C	OTPUSTITE palac. Zatim ODVOJITE štrcaljku od kože.
---	--



Samo za zdravstvene djelatnike

Zaštićeno ime primijenjenog lijeka mora se jasno navesti u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

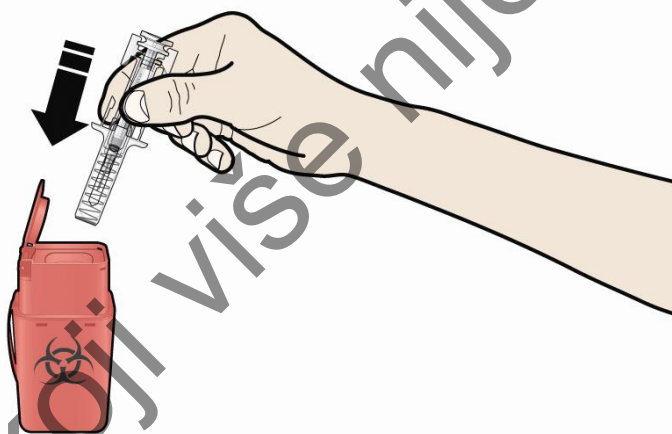
Odljepite i sačuvajte naljepnicu s napunjene štrcaljke.



Okrenite klip u položaj da možete odljepiti naljepnicu štrcaljke.

Korak 4: Završni korak

- | | |
|---|--|
| A | Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštih predmeta. |
|---|--|



Lijekovi se trebaju odlagati u skladu s lokalnim propisima. Pitajte Vašeg ljekarnika kako odložiti lijek koji više ne trebate. Ove mjere pomažu očuvanju okoliša.

Čuvajte štrcaljku i spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

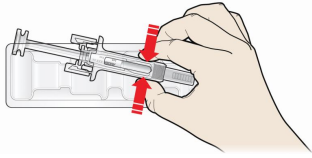
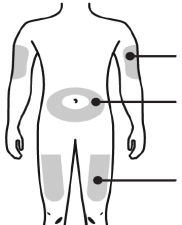
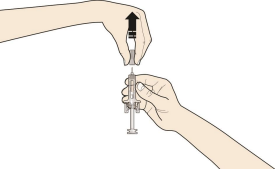
- ✗ **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- ✗ **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih bacati u kućni otpad.

- | | |
|---|--------------------------------|
| B | Pregledajte mjesto injiciranja |
|---|--------------------------------|

Ukoliko ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Zasebni dodatni umetak:

Prednja strana - Vodič za primjenu lijeka Ristempa:

HRVATSKI	Vodič za primjenu lijeka – Prije uporabe pročitajte cijele upute u kutiji.			
	1	2	3	Strana 1
	 Uхватite ovdje	 Nadlaktica Trbuh Gornji dio bedra		Okrenuti za nastavak...
	Oslobodite podlogu skidanjem omota. Uхватite napunjenu štrcaljku za sigurnosni štitnik kako biste je izvadili iz podloge.	Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.	Pažljivo ravno povucite sivu kapicu s igle i dalje od Vašeg tijela.	

Stražnja strana - Vodič za primjenu lijeka Ristempa:

HRVATSKI	4	5	6	7	Strana 2
		 „ŠKLJOC“			Prvo pročitajte drugu stranu
	Stisnite i držite nabor kože. UVEDITE iglu u kožu.	POGURNITE klip polaganim i postojanim potiskom dok ne čujete „škljoc“. Gurajte sve do kraja uz škljocanje.	OTPUSTITE palac. Zatim ODVOJITE štrcaljku od kože.	Odložite iskorištenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštarih predmeta.	