

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Stimufend 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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 bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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 lijekom Stimufend mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima 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.

Način primjene

Stimufend se injicira supkutano. Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

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 (AML) (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro*.

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

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

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visoke doze kemoterapeutika. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Štetni događaji povezani s plućima

Štetni događaji povezani s plućima, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene faktora stimulacije granulocitnih kolonija (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 pegfilgrastima 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 G-CSF-a, 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 obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i 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 pegfilgrastimom 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.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište, pegfilgrastim je zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.8). Pratite bolesnike s rakom dojke i pluća zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

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 pegfilgrastim 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 pegfilgrastim. Nisu prijavljeni štetni događaji koji bi se mogli 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 pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivošću na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tijekom primjene pegfilgrastima u bolesnika razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti tog bolesnika liječiti pegfilgrastimom.

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.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti dio 4.8.

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih darivatelja 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.

Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzodijelećih mijeolidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena pegfilgrastima i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima 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 istraživan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima 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 pegfilgrastima 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 pegfilgrastim tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na reproduktivnu sposobnost 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

Pegfilgrastim 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 $\geq 1/100$ do $< 1/10$). 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 pegfilgrastimom (manje često

[$\geq 1/1000$ do $< 1/100$]). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim 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 G-CSF-a; 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 ARDS-om, 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).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Tablica u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i.

Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom ¹ Akutna mijeloična leukemija ¹	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija ¹ Leukocitoza ¹	Anemija srpastih stanica s krizom 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	Aortitis

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Cesto (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Akutni respiratorni distres sindrom ² Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućna hemoragija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina ¹			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) ^{1,2} Kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgija, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Glomerulonefritis ²	
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	

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 odraslih bolesnika. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim 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 pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često) kao i bol na mjestu injiciranja (često) javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti 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 razina laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim 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 alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećani rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja pegfilgrastimom zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su primali više kemoterapeutika 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 dijelove 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 radnika 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 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća nemalih stanica bez pojave ozbiljnih nuspojava. Štetni događaji su bili slični onima koji se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktori stimulacije kolonija, ATK oznaka: L03AA13

Stimufend je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski faktor stimulacije granulocitnih kolonija (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 polietilenglikola (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 incidencijom 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 placebom 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 bolesnicima randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastim u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali 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

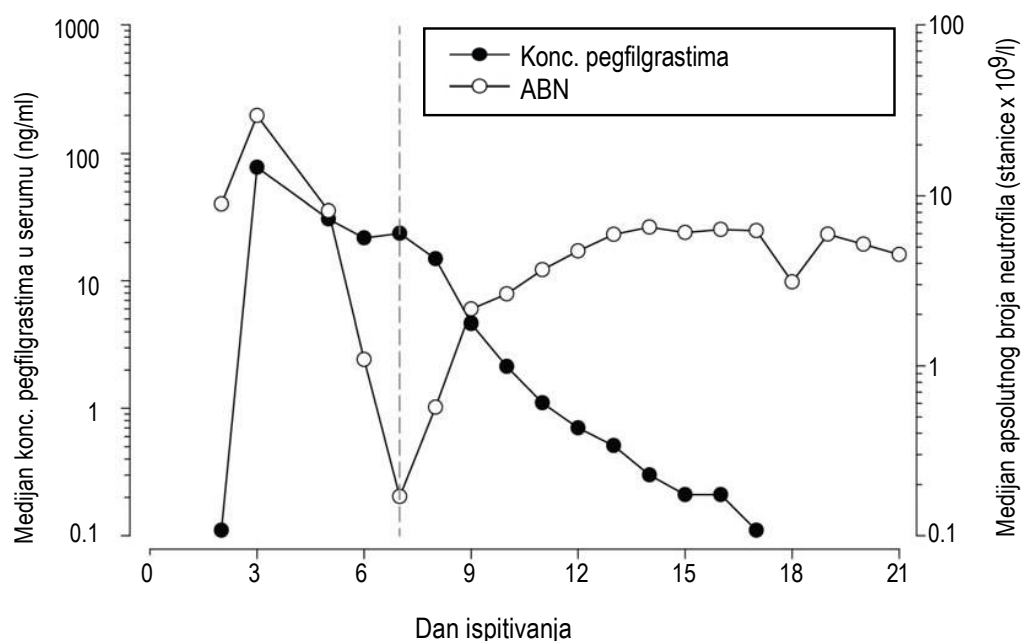
oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

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 $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 (70%) i 12-21 godine (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) nakon jedne injekcije od 6 mg u bolesnika koji se liječe kemoterapijom



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 godina ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml), odnosno 12-21 godine ($29,3 \pm 23,2$ 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 dijelove 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
ledena acetatna kiselina
voda za injekcije

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).

Stimufend se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) jednokratno, tijekom najviše 72 sata. Stimufend ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora baciti.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s čepom od bromobutilne gume obložene fluorotekom, iglom od nehrđajućeg čelika, kapicom igle i automatskim štitnikom za iglu.

Kapica igle na napunjenoj štrcaljki 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 u blister pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

Pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu prije upotrebe štrcaljke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/22/1632/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Ujedinjeno Kraljevstvo

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima 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 zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Stimufend 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.
Samo za jednokratnu primjenu.

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.
Ne smije se primijeniti ako je sustav za evidenciju otvaranja oštećen ili ako nedostaje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku 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. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

EU/1/22/1632/001

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Stimufend

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE ZA ŠTRCALJKU S AUTOMATSKIM ŠTITNIKOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA

Stimufend 6 mg injekcija
pegfilgrastim

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena
0,6 ml
1 napunjena štrcaljka za jedokratnu primjenu



EU/1/22/1632/001

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Stimufend 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stimufend 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 ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo 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 Stimufend i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Stimufend
3. Kako primjenjivati Stimufend
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Stimufend
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stimufend i za što se koristi

Stimufend 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 tijelo.

Stimufend 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 lijek Stimufend 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 Stimufend

Nemojte primjenjivati Stimufend

- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Stimufend:

- ako imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog tlaka, 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 distress 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 ste bolesnik s rakom dojke ili pluća. Stimufend u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom može povećati rizik od prekancerozne bolesti krvi zvane mijelodisplastični sindrom (MDS) ili raka krvi zvanog akutna mijeloična leukemija (AML). Simptomi mogu uključivati umor, vrućicu i lako stvaranje krvnih podljeva ili krvarenje.
- 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.
- ako primijetite simptome upale aorte. U bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko su zabilježeni simptomi upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

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

Prijavljene su teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom) povezane s primjenom pegfilgrastima. Prestanite s primjenom pegfilgrastima i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4.

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 Stimufend, 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 Stimufend

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste 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. Stimufend nije ispitan u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

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

Obavijestite svog liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Stimufend.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Stimufend sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat

Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj dozi od 6 mg, što odgovara 50 mg/ml.

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

3. Kako primjenjivati Stimufend

Stimufend se primjenjuje u odraslih osoba starijih od 18 godina.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 6 mg primijenjeno 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.

Samostalno davanje lijeka Stimufend

Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako samostalno injicirate lijek Stimufend. 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 lijek Stimufend potražite u dijelu na kraju ove upute o lijeku.

Ne tresite snažno lijek Stimufend jer to može utjecati na njegovu aktivnost.

Ako primijenite više lijeka Stimufend nego što biste trebali

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

Ako ste zaboravili injicirati lijek Stimufend

Ako samostalno injicirate i zaboravili ste si dati svoju dozu lijeka Stimufend, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi 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 medicinsku 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 mote 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 (ljubičastoplave, 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.
- iskašljavanje krvi (hemoptiza).
- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML]).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti kao crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima, čemu može prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Prestanite koristiti lijek Stimufend ako razvijete ove simptome i obratite se liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć. Vidjeti i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

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. 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 Stimufend

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Stimufend se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) jednokratno, tijekom najviše 72 sata.

Stimufend ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora baciti. Pitajte liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika za sva pitanja oko čuvanja lijeka.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku 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 Stimufend sadrži

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

Kako Stimufend izgleda i sadržaj pakiranja

Stimufend je bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml). U jednom pakiranju nalazi se 1 napunjena staklena štrcaljka s pripojenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom za iglu.

Napunjena štrcaljka dolazi s automatskim štitnikom za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Upute za uporabu lijeka Stimufend (pegfilgrastim)

Napunjena štrcaljka za supkutanu (potkožnu) primjenu, za jednokratnu primjenu

Važno:

Prije nego počnete koristiti ove upute za uporabu lijeka Stimufend, pročitajte uputu o lijeku radi važnih informacija koje morate znati o lijeku Stimufend.

Pročitajte ove važne informacije prije upotrebe Stimufend napunjene štrcaljke.

Čuvanje Stimufend napunjenih štrcaljki:

- Čuvajte Stimufend u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C.
- **Ne** zamrzavati.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Bacite (zbrinite) Stimufend koji je ostavljen na sobnoj temperaturi, ne iznad 30°C, više od 72 sata.
- Čuvajte Stimufend napunjenu štrcaljku izvan dohvata djece.

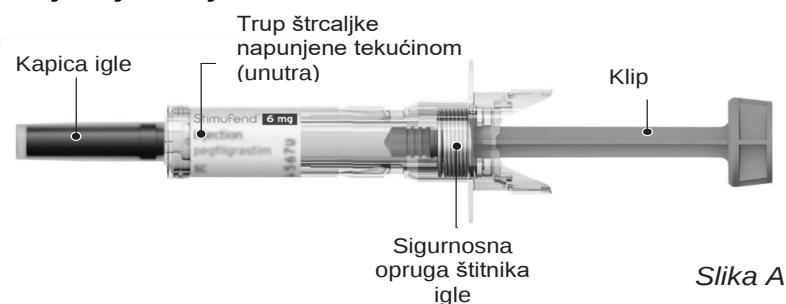
Upotreba napunjene štrcaljke:

- Važno je da ne pokušavate injektirati Stimufend osim ako Vi ili Vaš skrbnik niste prošli obuku od strane Vašeg zdravstvenog radnika.
- Ne smijete injektirati Stimufend djeci.
- Doze manje od 6 mg/0,6 ml se ne mogu precizno izmjeriti upotrebom Stimufend napunjene štrcaljke.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti na naljepnici jer Vam to može naškoditi.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** ukloniti zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke sve dok niste spremni za injiciranje.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je kutija lijeka otvorena ili oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Napunjena štrcaljka može biti oštećena čak i ako ne vidite oštećenje. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** primjenjivati Stimufend ako je bio zamrznut ili ostavljen na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- Kapica igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (lateks). Recite svom zdravstvenom radniku ako ste alergični na lateks. Ne smijete davati Stimufend pomoću napunjene štrcaljke ako ste alergični na lateks.
- Stimufend napunjena štrcaljka ima prozirni štitnik za iglu koji prekrije iglu nakon završetka injektiranja.
- **Nemojte** pokušavati aktivirati prozirni štitnik za iglu prije injiciranja.
- **Nemojte** stavljati prste u otvor prozirnog štitnika za iglu jer Vas igla može ozlijediti.
- **Nemojte** pokušavati ponovno upotrijebiti Stimufend napunjenu štrcaljku jer to može dovesti do infekcije.

Nazovite svog zdravstvenog radnika ako imate bilo kakva pitanja.

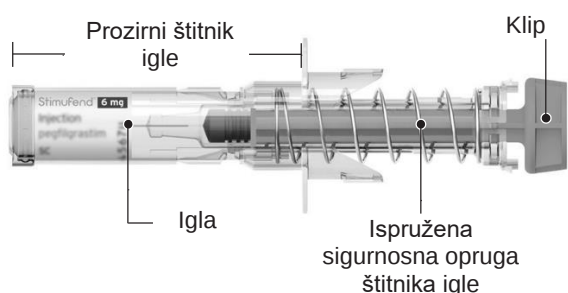
1. korak: Pripremite se za injekciju

Prije injiciranja



Slika A

Poslije završetka injiciranja (Zaključan prozirni štitnik igle)



Slika B

1.1 Pripremite Vaš pribor

- Pripremite čistu ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, na dobro osvijetljenu području.

- Također će Vam biti potrebni (nisu uključeni) (Slika C):
 - 1 jastučić natopljen alkoholom
 - 1 jastučić od vate ili gaza, i
 - spremnik za oštre predmete.



Slika C

- Izvadite kutiju iz hladnjaka.

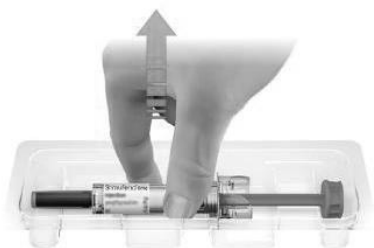
- Izvadite zatvoreni plastični podložak iz kutije.

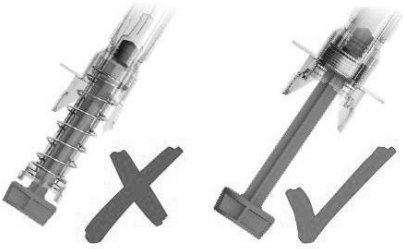
- Zatvoreni plastični podložak u kojem je štrcaljka stavite na čistu ravnu površinu.

- Ostavite štrcaljku u zatvorenom plastičnom podlošku da stoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije injiciranja (Slika D). Injiciranje hladnog lijeka može biti bolno.

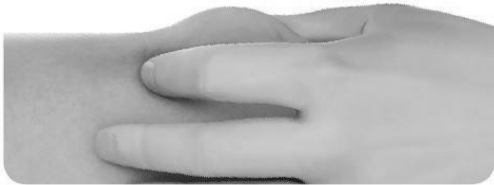
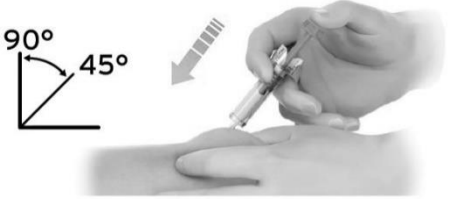


Slika D

• Nemojte zagrijavati štrcaljku ni na koji drugi način, kao npr. u mikrovalnoj pećnici, u vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti. • Nemojte skidati kapicu igle dok čekate da se štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu.	
2. korak: Operite ruke	
2.1 Operite ruke	
• Dobro operite ruke sapunom i vodom i osušite ih čistim ručnikom (Slika E). • Rukavice ne mogu zamijeniti pranje ruku.	 <i>Slika E</i>
3. korak: Provjerite štrcaljku	
3.1 Izvadite napunjenu štrcaljku iz zatvorenog plastičnog podloška	
• Skinite pokrov sa zatvorenog plastičnog podloška.	
• Postavite dva prsta sa svake strane na sredinu prozirnog štitnika igle. Podignite štrcaljku ravno prema gore iz podloška (Slika F). Nemojte vaditi štrcaljku držeći ju za klip ili kapicu igle. Na taj način možete oštetiti štrcaljku ili aktivirati prozirni štitnik igle.	 <i>Slika F</i>
3.2 Provjerite štrcaljku	
• Provjerite štrcaljku kako biste bili sigurni da štrcaljka, prozirni štitnik igle i kapica igle nisu napukli ili oštećeni (Slika G).	 <i>Slika G</i>
• Provjerite da je kapica igle čvrsto spojena (Slika H).	 <i>Slika H</i>

• Provjerite da opruga štitnika igle nije ispužena (Slika I).	 Slika I
Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako postoje znakovi oštećenja. U slučaju oštećenja, bacite štrcaljku u spremnik za oštre predmete (vidjeti 6. korak) i javite se odmah svom liječniku ili ljekarniku.	
3.3 Provjerite tekućinu	
• Provjerite tekućinu kroz prozirni prozor naljepnice kako biste bili sigurni da je lijek bistar, bezbojan i ne sadrži čestice i pahuljice (Slika J).	 Slika J
Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako je tekućina lijeka замуćena ili obojena ili ako sadrži čestice ili pahuljice. U tom slučaju, bacite štrcaljku u spremnik za oštre predmete (vidjeti 6. korak) i javite se odmah svom liječniku ili ljekarniku.	
3.4 Provjerite naljepnicu	
• Provjerite naljepnicu na štrcaljki kako biste bili sigurni u sljedeće:	
- Ime na štrcaljki glasi Stimufend (Slika K). - Nije istekao rok valjanosti (Slika L). - Jačina doze je 6 mg/0,6 mL	 Slika K
Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako: • Ime na naljepnici nije Stimufend. • Rok valjanosti na naljepnici je istekao. • Jačina doze nije 6 mg/0,6 mL.	 Slika L
U tom slučaju, bacite štrcaljku u spremnik za oštre predmete (vidjeti 6. korak) i javite se odmah svom liječniku ili ljekarniku.	
4. korak: Pripremite se za injiciranje	
4.1 Odaberite mjesto injiciranja (Slika M)	

Možete koristiti: • Gornju stranu bedara, ili • Područje trbuha (donji dio trbuha) osim u području unutar 5 centimetara od pupka).	 <i>Slika M</i>
• Ako dajete injekciju nekom drugom, možete koristiti stražnji dio nadlaktice ili gornji vanjski dio stražnjice (Slika N). • Injicirajte samo na prikazana mjesta.	 <i>Slika N</i>
Nemojte injicirati u područje koje je bolno (na dodir), na kojem su prisutne modrice, koje je crveno, tvrdo ili na kojem su prisutni ožiljci, strije ili tetovaže.	
Nemojte injicirati kroz odjeću.	
4.2 Očistite mjesto injiciranja	
• Prebrišite kožu s jastučićem natopljenim alkoholom kako biste očistili mjesto injiciranja (Slika O). Pričekajte da se koža osuši. Nemojte dodirivati mjesto injiciranja nakon što ga očistite.	 <i>Slika O</i>
5. korak: Injicirajte lijek	
5.1 Skinite kapicu s igle	
• Držite štrcaljku za prozirni štitnik igle. • Drugom rukom uklonite kapicu igle tako da povučete ravnim pokretom kapicu igle (Slika P). • Bacite kapicu igle u spremnik za oštre predmete.	 <i>Slika P</i>
Nemojte dirati iglu ili dopustiti da igla dodirne bilo koju površinu nakon uklanjanja kapice igle.	
5.2 Uхватите kožu u nabor	

Nježno uhvatite kožu u nabor oko mjesta gdje planirate injicirati (bez stiskanja ili diranja očišćenog područja) da biste izbjegli injiciranje u mišić (Slika Q).	 Slika Q
5.3 Umetnite iglu	
- Drugom rukom držite štrcaljku kao olovku. - Brzim pokretom uvedite iglu u kožu pod kutom od 45° i 90° (Slika R).	 Slika R
5.4 Injicirajte	
Palcem nježno pogurnite klip prema dolje sve do kraja da injicirate cijelu dozu (Slika S).	 Slika S
- Klip mora biti pogurnut do kraja da biste bili sigurni da je injicirana cijela doza (Slika T). - Čvrsto držite štrcaljku bez pomicanja.	 Slika T
Nemojte izvlačiti iglu iz kože kada klip dođe do kraja.	
5.5 Završite injiciranje	
Polako otpustite pritisak palcem. Tako će se igla pomaknuti prema gore u prozirni štitnik igle te će cijela biti pokrivena (Slika U).	 Slika U
Važno: Odmah nazovite svog liječnika ili ljekarnika ako: - niste injicirali punu dozu ili - prozirni štitnik igle se ne aktivira nakon injiciranja.	

Injiciranje pogrešne količine lijeka moglo bi utjecati na liječenje ili ga odgoditi.	
Nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljku za koju ste primijetili da je sadržaj samo djelomično injiciran.	
Nemojte pokušavati vratiti kapicu na iglu jer može doći do ubodne ozljede iglom.	
U slučaju krvi ili tekućine na mjestu injiciranja, nježno na kožu pritisnite kuglicu od vate ili gazu (Slika V). Po potrebi možete koristiti flaster.	 <i>Slika V</i>
Nemojte trljati mjesto injiciranja.	
6. korak: Bacite štrcaljku	
6.1 Bacite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe (Slika W). Nemojte bacati štrcaljku u kućni otpad.	 <i>Slika W</i>
- Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete koristiti kućni spremnik koji je: - izrađen od izdržljive plastike; - može se zatvoriti poklopcem koji čvrsto prijanja i otporan je na ubode te će spriječiti ispadanje oštih predmeta, - uspravan i stabilan tijekom upotrebe, - otporan na curenje i - pravilno obilježen da bi upozorio na opasan otpad u spremniku. - Kada je spremnik za odlaganje oštih predmeta gotovo pun, trebate slijediti nacionalne smjernice za pravilan način odlaganja spremnika oštih predmeta. Možda postoje lokalni propisi o tome kako biste trebali baciti korištene igle i štrcaljke.	
Nemojte odlagati iskorišteni spremnik za odlaganje oštih predmeta u kućni otpad osim ako to dopuštaju nacionalne smjernice.	
Nemojte reciklirati spremnik za odlaganje oštih predmeta.	