

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stimufend 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 6 mg pegfilgrastim* în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml, dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui produs nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă pre-umplută conține sorbitol (E420) 30 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru boli maligne (cu excepția leucemiei mieloid cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Stimufend trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Stimufend este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Stimufend se injectează subcutanat. Injecțiile trebuie efectuate la nivelul coapsei, abdomenului sau a părții superioare a brațului.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării medicamentelor biologice, denumirea medicamentului și numărul seriei de fabricație trebuie înregistrate în mod clar.

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare a neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastim nu au fost stabilite în LMA; prin urmare, trebuie folosit cu atenție la acest grup de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) poate promova creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând să apară *in vitro* și la anumite celule non-mieloide.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizat la astfel de pacienți. Trebuie acordată atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloide cronice și cea a LMA.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastim la bolnavii cu LMA *de novo* cu vârsta sub 55 de ani cu citogeneză t(15;17).

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Evenimente adverse pulmonare

Reacții adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, au fost raportate după administrarea G-CSF. Pacienții cu un istoric recent de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.8).

Apariția unor semne respiratorii, cum sunt tuse, febră și dispnee, în asocieră cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr de neutrofile crescut pot indica debutul sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În această situație, pegfilgrastim va fi întrerupt la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

La pacienții tratați cu filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au rezolvat după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după întreruperea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindrom de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri, în general asimptomatice, de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în abdomenul superior stâng sau durere în umăr.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul numai cu pegfilgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia, deoarece chimioterapia mielosupresivă în doze întregi este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă, în monoterapie sau în combinație, trebuie administrate cu precauție.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia a fost asociat cu dezvoltarea sindromului mielodisplazic (SMD) și a leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Monitorizați pacienții cu cancer mamar și pulmonar pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Siclemie

La pacienții cu siclemie sau cu siclemie în formă heterozigotă, au fost asociate crize de siclemie în legătură cu utilizarea pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu pegfilgrastim pacienților cu siclemie în formă heterozigotă sau pacienților cu siclemie, trebuie să monitorizeze parametrii clinici adecvați și testele de laborator și să fie atenți la posibila asociere a administrării acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu pegfilgrastim. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a leucocitelor din sânge este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 de ore după administrare și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale de timp regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/l$, acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții

anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu urmărirea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Sindrom Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asocieră cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastim, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Potențial imunogenic

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic, există un potențial imunogenic. Rata de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim este, în general, scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, maleză, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă și numărul de leucocite din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

Alte atenționări

Nu s-au evaluat în mod adecvat siguranța și eficacitatea pegfilgrastim în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge la pacienți sau donori sănătoși.

Capacul acului seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu imagini radiologice pozitive tranzitorii la nivelul osului. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele imaginilor radiologice osoase.

Sorbitol

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) trebuie luat în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per o doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloide cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat la cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastim a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Folosirea simultană de pegfilgrastim cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la bolnavi. La modele animale, administrarea concomitentă a pegfilgrastim și a 5-fluorouracil

(5-FU) sau a altor antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine.

Potențialul interacțiunii cu litium, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat specific. Nu există nicio dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nicio interacțiune a pegfilgrastim cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea pegfilgrastim la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Informațiile referitoare la excreția pegfilgrastim/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, un risc asupra nou-născuților/sugarilor neputând fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/opri tratamentul cu pegfilgrastim ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Pegfilgrastim nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan la doze săptămânale cumulative de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastim nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Durerea osoasă (foarte frecvent $\geq 1/10$) și durerea musculoscheletică (frecvent $\geq 1/100$ și $< 1/10$) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate. Durerea osoasă a fost, în general, de gravitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu și hipotensiune arterială au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim (mai puțin frecvent $\geq 1/1000$ și $< 1/100$). La pacienții care primesc pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvent) (vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la pacienții neoplazici la

care se utilizează chimioterapie după administrarea de G-CSF; vezi pct 4.4 și secțiunea de mai jos „Descrierea anumitor reacții adverse”.

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este mai puțin frecvent raportată după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare. Cazuri mai puțin frecvente s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau SDR, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de criză siclemică la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau cu siclemie (mai puțin frecvent la pacienții cu siclemie) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. Tabelul este în acord cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele au fost evaluate în acord cu următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Sindrom mielodisplazic ¹ Leucemie mieloidă acută ¹	
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Siclemie cu criză siclemică ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹			
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață ¹			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) ^{1,2} Vasculită cutanată ^{1,2}	Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii, durere musculoscheletică, durere cervicală)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la locul injectării ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²	
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ Creșteri pasagere ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹	

¹ A se vedea secțiunea de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza a 1576 de pacienți care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri afecțiunea malignă hematologică existentă a avut rol în etiologie.

Au fost raportate, mai puțin frecvent, evenimente adverse constând în vasculită cutanată la pacienți tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții care primesc pegfilgrastim nu este cunoscut.

Reacțiile la locul injectării, inclusiv eritemul la locul injectării (mai puțin frecvent) și durerea la locul

injectării (frecvente) au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite (LEU) $> 100 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4).

Creșteri reversibile, ușoare până la moderate, ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșteri reversibile, ușoare până la moderate, ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice (TFH) pentru alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt temporare și revin la valorile inițiale.

A fost observat un risc crescut de SMD/LMA după tratamentul cu pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapie și/sau radioterapie într-un studiu epidemiologic asupra pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În condițiile de utilizare a G-CSF în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea s-au observat la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani, respectiv între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 mcg/kg s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13

Stimufend este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de stimulare a creșterii granulocitare uman (G-CSF) este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastim este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastim este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastim, datorită clearance-ului renal redus. Pegfilgrastim și filgrastim s-au dovedit a avea moduri de acțiune identice, determinând creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore și o creștere minoră a monocitelor și/sau a limfocitelor. Similar filgrastim, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Ca și alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative pe celulele endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloide, inclusiv a celor maligne, iar *in vitro*, pot apare efecte similare și la anumite celule non-mieloide.

În două studii pivot, randomizate, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, aflate sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, folosirea pegfilgrastim în doză unică per ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu ceea ce s-a observat la administrarea zilnică a filgrastim (o mediană de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie a neutropeniei de grad 4 de 5-7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n = 157) care a folosit o doză fixă de 6 mg pegfilgrastim, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile față de 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 zile, ÎI 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacientele tratate cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, ÎI 95% -19%, 5%). În al doilea studiu (n = 310), care a folosit o doză ajustată după greutate (100 µg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile față de 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, ÎI 95% -0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la pacientele tratate cu pegfilgrastim și 18% la pacientele tratate cu filgrastim (diferență 9%, ÎI 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân, efectul pegfilgrastim asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat folosindu-se administrarea unui regim chimioterapic asociat unei rate a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizate pentru a primi fie doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 de ore (ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la pacientele randomizate pentru a primi pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase i.v. asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim față de placebo (1% comparativ cu 14%, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

Un studiu mic (n = 83), de fază II, randomizat, dublu-orb la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie acută mieloidă *de novo*, a comparat pegfilgrastim (doză unică de 6 mg) cu filgrastim, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de revenire din neutropenia severă a fost estimat la 22 de zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

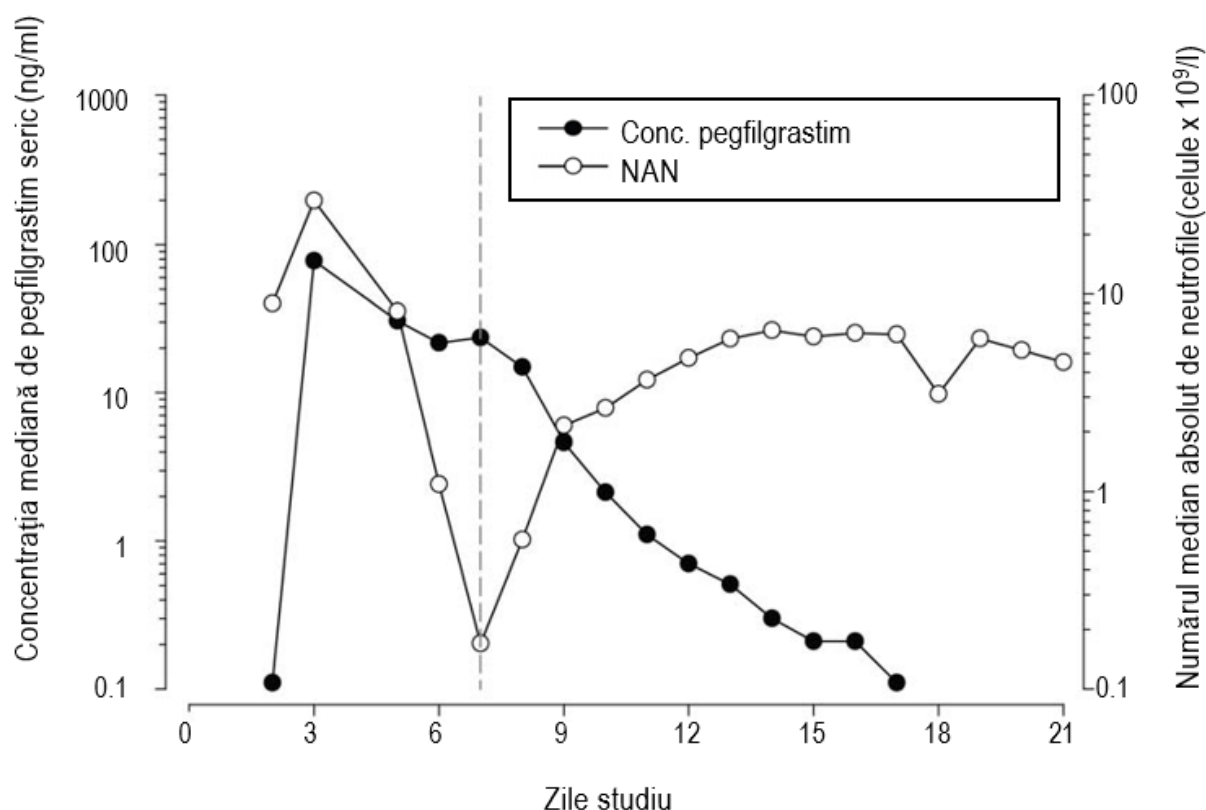
Într-un studiu (n = 37), de fază II, multicentric, randomizat, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-au administrat 100 mcg/kg pegfilgrastim după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 × 10⁹/l) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (6 zile, respectiv, 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutană de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 de ore

după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastim este neliniară față de doză; clearance-ul seric al pegfilgrastim scade o dată cu creșterea dozei. Pegfilgrastim pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la apariția revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi figura 1).

Figura 1. Profilul valorii mediane a concentrației serice a pegfilgrastim și numărul absolut de neutrofile (NAN) la pacienți tratați prin chimioterapie, după o singură injectare de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastim să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis unidoză (n = 31) s-a constatat că diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastim.

Vârstnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastim la subiecții în vârstă (> 65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastim a fost studiată la 37 de pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-au administrat 100 mcg/kg pegfilgrastim după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) ($\pm$ Deviație Standard) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·hr/ml) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani ($22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/ml, respectiv, $29,3 \pm 23,2$ mcg·hr/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupului mai tânăr (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți a fost similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, cărora li s-au administrat 100 mcg/kg pegfilgrastim după încheierea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au existat reacții adverse la puii șobolanilor cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, pegfilgrastim a determinat toxicitate embrio-fetală (pierdere embrionară) la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om și care nu s-au observat când iepurii gestați au fost expuși la doza recomandată la om. În studii la șobolani, s-a demonstrat că pegfilgrastim poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolani au arătat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastim administrat subcutanat. Relevanța acestor date la om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Acid acetic glacial
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Stimufend poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 30°C) pentru o perioadă unică de până la 72 de ore. Stimufend lăsat la temperatura camerei peste 72 de ore trebuie aruncat.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (din sticlă de tip I) cu dop din cauciuc fluorotec bromobutilic, ac din oțel inoxidabil, capac pentru ac și protecție automată a acului.
Capacul acului seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului) (vezi pct. 4.4).

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml soluție injectabilă.
Cutie cu o seringă preumplută, ambalată într-un blister.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția de Stimufend trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule.

Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastim, făcându-l biologic inactiv.

Înainte de utilizare, lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1632/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC
ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU
ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Marea Britanie

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Stimufend 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbit 20, acid acetic glacial, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Evitați agitare puternică.
A nu se utiliza dacă sigiliul este rupt sau lipsește.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1632/01

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Stimufend

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**AMBALAJ DE TIP BLISTER PENTRU SERINGĂ CU DISPOZITIV AUTOMAT DE
PROTECȚIE A ACULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stimufend 6 mg injecție
pegfilgrastim

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată
0,6 ml
1 seringă preumplută unidoză



EU/1/22/1632/001

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Stimufend 6 mg injecție
pegfilgrastim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Stimufend 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pegfilgrastim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stimufend și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stimufend
3. Cum să utilizați Stimufend
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stimufend
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stimufend și pentru ce se utilizează

Stimufend conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie la nivelul bacteriei numită *E. coli*. Aceasta aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănătoare unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniei de granulocite) produsă de propriul dumneavoastră corp.

Stimufend se folosește pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și pentru reducerea neutropeniei febrile (număr mic de celule albe și febră) care poate fi determinată de folosirea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe sunt importante pentru că vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce semnificativ numărul. Dacă numărul lor scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

Medicul v-a recomandat Stimufend pentru a încuraja producerea de celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule din sânge), pentru a ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stimufend

Nu utilizați Stimufend

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Stimufend, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărime.
- dacă aveți alergie la latex. Capacul acului seringii preumplute conține un derivat de latex care poate produce reacții alergice severe.
- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
 - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți de respirație, umflarea abdomenului și senzația de plenitudine și o senzație generală de oboseală.Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „Sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi pct. 4.
- dacă aveți dureri în partea stângă superioară a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- dacă ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltrație pulmonară).
- dacă aveți cunoștință despre modificarea numărului oricăror celule sanguine (de exemplu, creșterea numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scăderea numărului de plachete sanguine care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- dacă aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape această afecțiune.
- dacă sunteți un pacient cu cancer de sân sau cancer pulmonar, Stimufend administrat în combinație cu chimioterapie și/sau radioterapie poate crește riscul de apariție a unei afecțiuni precanceroase a sângelui, numită sindrom mielodisplazic (SMD) sau a unui tip de cancer al sângelui, numit leucemie mieloidă acută (LMA). Simptomele pot include oboseală, febră și învinețire sau sângerare ușoară.
- dacă aveți semne de alergie apărute brusc cum sunt erupție cutanată, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație, acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- dacă aveți simptome de inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), aceasta a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina, deoarece Stimufend poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea pegfilgrastim. Opriți utilizarea pegfilgrastim și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Stimufend decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu

pegfilgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele, incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastim.

Stimufend împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Stimufend nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Stimufend, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți Stimufend.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stimufend nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Stimufend conține sorbitol (E420) și acetat de sodiu

Acest medicament conține 30 mg sorbitol per fiecare doză de 6 mg, care este echivalent cu 50 mg/ml. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per o doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Stimufend

Stimufend se folosește la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este o injecție subcutană (injectare sub piele) de 6 mg utilizând o seringă preumplută și trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Auto-injectarea Stimufend

Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Stimufend singur. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum se efectuează injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta.

Pentru alte instrucțiuni despre modul de auto-injectare al Stimufend, vă rugăm să citiți secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Nu agitați puternic Stimufend, deoarece acest lucru îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați Stimufend mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Stimufend decât era necesar, trebuie să contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Stimufend

Dacă vă efectuați singur injecția și ați uitat să vă administrați doza de Stimufend, trebuie să contactați medicul pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți întrebări ulterioare despre cum se utilizează acest medicament adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:

- umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 de persoane), numite „sindrom de permeabilitate capilară”, care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere osoasă. Medicul dumneavoastră vă va spune ce să luați pentru a ușura această durere.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere la locul injectării.
- dureri generale la nivelul articulațiilor și al mușchilor.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar acestea vor fi detectate de testele de rutină. Numărul de globule albe poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete sanguine poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții de tip alergic, cum sunt roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, greutate în respirație, umflarea feței).
- creștere a mărimii splinei.
- ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați medicul imediat dacă apare durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme respiratorii. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți respiratorii, spuneți medicului dumneavoastră.
- sindrom Sweet (leziuni de culoarea prunei, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră), dar și alți factori pot juca un anumit rol.
- vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge din piele).
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită).
- roșeață la locul de injectare.
- expectorație cu sânge (hemoptizie).
- tulburări ale sângelui (sindrom mielodisplazic [SMD] sau leucemie mieloidă acută [LMA]).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânului (sângerare pulmonară).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, cu exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome asemănătoare gripei. Opriți utilizarea Stimufend dacă dezvoltăți aceste simptome și contactați

medicul sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi și pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stimufend

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Stimufend poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 30°C) pentru o perioadă unică de până la 72 de ore. Stimufend ținut la temperatura camerei mai mult de 72 de ore trebuie aruncat. Pentru toate întrebările legate de păstrare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

A nu se congela.

Păstrați seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

Nu folosiți acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stimufend

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 20, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Stimufend conține sorbitol (E420) și acetat de sodiu”.

Cum arată Stimufend și conținutul ambalajului

Stimufend este o soluție injectabilă incoloră și limpede în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml). Fiecare cutie conține o seringă preumplută din sticlă de tip I cu un ac din oțel inoxidabil atașat și capac pentru ac.

Seringa preumplută este furnizată cu un dispozitiv automat de protecție a acului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru utilizarea Stimufend

Siringă preumplută unidoză pentru injecție subcutanată

Important:

Citiți prospectul pentru pacient pentru informații importante pe care trebuie să le cunoașteți despre Stimufend înainte de a utiliza aceste instrucțiuni de utilizare a Stimufend.

Înainte de a utiliza o seringă preumplută de Stimufend, citiți aceste informații importante.

Păstrarea seringilor preumplute de Stimufend:

- Păstrați Stimufend la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- **Nu** congelați.
- Păstrați siringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.
- Aruncați (eliminați) orice cantitate de Stimufend care a fost ținut la temperatura camerei, la temperaturi sub 30°C, pentru o perioadă de timp mai mare de 72 de ore.
- Nu lăsați siringa preumplută de Stimufend la îndemâna copiilor.

Utilizarea seringii preumplute:

- Este important să nu încercați să vă injectați Stimufend dacă dumneavoastră sau însoțitorul dumneavoastră nu ați fost instruiți de către un profesionist din domeniul sănătății.
- Nu trebuie să injectați Stimufend la copii.
- O doză mai mică de 6 mg/0,6 ml nu poate fi măsurată cu precizie utilizând Stimufend seringă preumplută.
- **Nu** utilizați o seringă preumplută după data de expirare înscrisă pe etichetă, deoarece poate produce îmbolnăvire.
- **Nu** agitați siringa preumplută.
- **Nu** îndepărtați capacul acului de la siringa preumplută până când nu sunteți gata de injectare.
- **Nu** utilizați siringa preumplută dacă cutia este deschisă sau deteriorată.
- **Nu** utilizați siringa preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață tare. Siringa preumplută poate fi crăpată, chiar dacă nu puteți vedea crăpătura. Utilizați o altă seringă preumplută.
- **Nu** utilizați Stimufend care a fost congelat sau ținut la lumină naturală directă.
- Capacul acului seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (latex). Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți alergic la latex. Nu trebuie să utilizați Stimufend în seringă preumplută, dacă aveți alergii la latex.
- Stimufend seringă preumplută are un dispozitiv transparent de protecție pentru ac, care acoperă acul după ce s-a terminat injectarea.
- **Nu** încercați să activați dispozitivul transparent de protecție a acului înainte de injectare.
- **Nu** introduceți degetele în deschiderea dispozitivului transparent de protecție a acului, deoarece acul vă poate răni.
- **Nu** încercați să refolosiți Stimufend seringă preumplută, deoarece poate provoca infecție.

Sunați-l pe medicul sau cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră dacă aveți întrebări.

Etapa 1: Pregătirea pentru injectare

Înainte de injecție

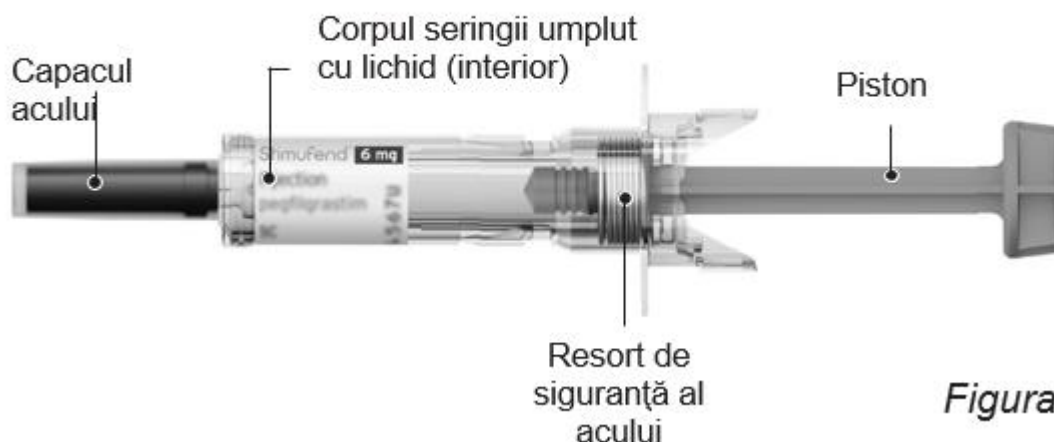


Figura A

După terminarea injecției (Dispozitiv transparent de protecție a acului în poziție blocat)

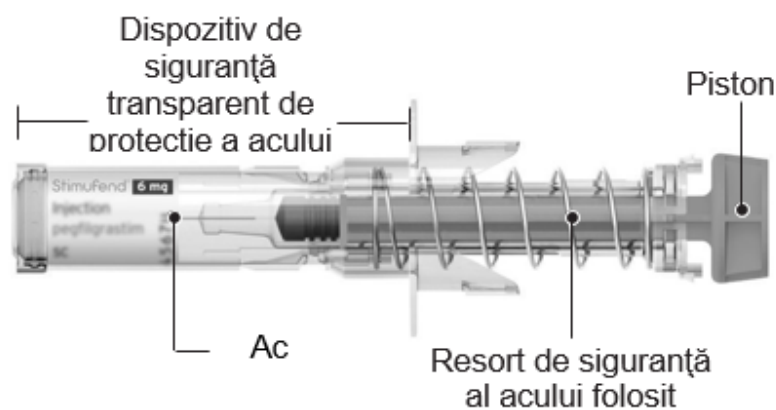


Figura B

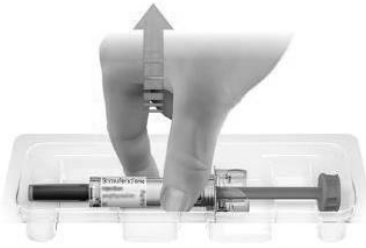
1.1 Pregătiți materialele

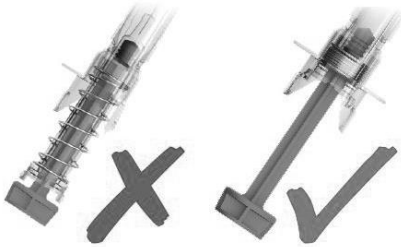
- Pregătiți o suprafață plană, curată, cum ar fi o masă sau un blat, într-o zonă bine luminată.
- De asemenea, veți avea nevoie de (nu sunt incluse) (Figura C):
 - 1 tampon cu alcool
 - 1 tampon din bumbac sau comprese din tifon și
 - un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.



Figura C

- Scoateți ambalajul din frigider.
- Scoateți tăvița din plastic sigilată din ambalaj.
- Așezați tăvița din plastic sigilată care conține seringă pe o suprafață plană curată.

Lăsați seringă în tăvița din plastic sigilată și așteptați ca aceasta să ajungă la temperatura camerei, timp de 30 de minute, înainte de a efectua injecția (Figura D). Injectarea unui medicament rece poate fi dureroasă.	 Figura D
Nu încălziți seringă în niciun alt mod, de exemplu în cuptorul cu microunde, în apă fierbinte sau la lumină naturală directă.	
Nu îndepărtați capacul acului în timp ce lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei.	
Etapa 2: Spălați-vă pe mâini	
2.1 Spălați-vă pe mâini	
- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun și ștergeți-vă mâinile cu un prosop curat (Figura E). - Purtarea mănușilor nu înlocuiește nevoia de a vă spăla pe mâini.	 Figura E
Etapa 3: Verificați seringă	
3.1 Scoateți seringă preumplută din tăvița din plastic sigilată	
Dezlipiți foița de pe tăvița din plastic sigilată.	
Așezați două degete de fiecare parte, la mijlocul dispozitivului transparent de protecție a acului. Trageți seringă preumplută direct în sus și afară din tăviță (Figura F). Nu apucați seringă preumplută de piston sau de capacul acului. Procedând în acest mod, puteți deteriora seringă sau activa dispozitivul transparent de protecție a acului.	 Figura F
3.2 Inspectați seringă	
Inspectați seringă preumplută, dispozitivul transparent de protecție a acului și capacul acului să nu fie crăpate sau deteriorate (Figura G).	 Figura G

Verificați capacul acului pentru a fi atașat în siguranță (Figura H).	 Figura H
Verificați ca resortul de siguranță al acului să nu fie întins (Figura I).	 Figura I
NU utilizați seringă preumplută dacă prezintă orice semn de deteriorare. În acest caz, aruncați seringă în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (vezi Etapa 6) și informați-vă imediat medicul sau farmacistul.	
3.3 Inspectați lichidul	
Inspectați lichidul prin fereastra transparentă a etichetei pentru a vă asigura că medicamentul este limpede, incolor și nu conține particule sau flocoane (Figura J).	 Figura J
Nu utilizați seringă preumplută dacă medicamentul este tulbure sau colorat sau dacă prezintă particule sau flocoane. În acest caz, aruncați seringă în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (vezi Etapa 6) și informați-vă imediat medicul sau farmacistul.	
3.4 Inspectați eticheta	
Inspectați eticheta de pe seringă pentru a vă asigura că:	
- Denumirea de pe etichetă este Stimufend (Figura K). - Data de expirare nu este depășită (Figura L). - Concentrația dozei este 6 mg/0,6 ml	 Figura K

Nu utilizați seringă preumplută dacă: • Denumirea de pe etichetă nu este Stimufend. • Data de expirare de pe etichetă este depășită. • Concentrația dozei nu este 6 mg/0,6 ml.	 <i>Figura L</i>
În acest caz, aruncați seringă în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (vezi Etapa 6) și informați-vă medicul sau farmacistul.	
Etapa 4: Pregătiți-vă pentru injectare	
4.1 Alegeți un loc pentru injectare (Figura M)	
Puteți folosi: • Partea superioară a coapselor sau • Zona burții (abdomenului inferior), cu excepția unei zone de 5 centimetri în jurul buricului (ombilicului).	 <i>Figura M</i>
• Dacă faceți injectia unei alte persoane, puteți folosi zona exterioară a brațului sau zonele exterioare superioare ale feselor (Figura N). • Injectați numai în locurile indicate.	 <i>Figura N</i>
Nu injectați într-o zonă care este dureroasă (sensibilă), învinețită, înroșită, tare, cu cicatrice sau unde aveți vergeturi sau tatuaje.	
Nu injectați prin haine.	
4.2 Curățați locul de injectare	
• Ștergeți pielea la locul de injectare cu un tampon cu alcool pentru curățare (Figura O). Lăsați pielea să se usuce. Nu mai atingeți locul de injectare înainte de a efectua injectia.	 <i>Figura O</i>
Etapa 5: Injectați medicamentul	
5.1 Îndepărtați capacul acului	

• Țineți seringă de dispozitivul transparent de protecție a acului. • Folosiți cealaltă mână pentru a îndepărta capacul acului trăgând de capac direct în afară (Figura P). • Aruncați capacul acului în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.	 <i>Figura P</i>
Nu atingeți acul și nu îl atingeți de nicio suprafață după ce ați îndepărtat capacul acului.	
5.2 Faceți pliu tegumentar	
• Faceți cu blândețe un pliu tegumentar în jurul zonei în care intenționați să injectați (fără a strânge sau atinge zona curățată) pentru a evita injectarea în mușchi (Figura Q).	 <i>Figura Q</i>
5.3 Introduceți acul	
• Țineți seringă în cealaltă mână, ca pe un creion. • Introduceți rapid acul direct în piele, înclinat sub un unghi de 45°-90° (Figura R).	 <i>Figura R</i>
5.4 Injectați	
• Cu ajutorul policelui (degetului mare) împingeți pistonul până la capăt pentru a injecta toată doza (Figura S).	 <i>Figura S</i>
• Pistonul trebuie împins până la capăt pentru a asigura injectarea întregii doze (Figura T). • Țineți seringă ferm, fără să o mișcați.	 <i>Figura T</i>
Nu îndepărtați acul din piele atunci când pistonul a ajuns la capăt.	
5.5 Terminați injectia	

• Îndepărtați policele încet, în sus. Aceasta va permite acului să se deplaseze în interiorul dispozitivului de protecție transparent care va acoperi acul în totalitate (Figura U).	 Figura U
Important: Anunțați-vă imediat medicul sau farmacistul dacă: • nu ați injectat toată doza sau • dispozitivul transparent de protecție a acului nu s-a activat după injectarea completă. Injectarea unei cantități incorecte de medicament poate afecta sau întârzia tratamentul dumneavoastră.	
Nu reutilizați o seringă în cazul unei injectări parțiale.	
Nu încercați să repuneți capacul acului, deoarece poate conduce la rănire prin înțepare cu acul.	
• Dacă este sânge sau lichid la locul de injectare, apăsați cu blândețe un tampon din bumbac sau o compresă din tifon pe piele (Figura V). Puteți folosi un pansament adeziv, dacă este necesar.	 Figura V
Nu frecați locul de injectare.	
Etapă 6: Aruncați seringă preumplută	
6.1 Puneți seringă preumplută utilizată într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după ce ați folosit-o (Figura W). Nu aruncați (eliminați) seringă preumplută în recipientul dumneavoastră pentru reziduuri menajere.	 Figura W
• Dacă nu aveți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient pentru reziduuri menajere care este: - fabricat din plastic rezistent, - închis cu un capac etanș, rezistent la perforare; astfel încât obiectele ascuțite să nu poată ieși, - drept și stabil în timpul utilizării, - rezistent la scurgeri și - etichetat corespunzător pentru a avertiza despre deșeurile periculoase din interiorul recipientului.	
• Atunci când recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați ghidurile locale privind calea corectă de eliminare a recipientului cu deșeurile de obiecte ascuțite. Poate exista legislație locală cu privire la eliminarea acelor și seringilor utilizate.	
Nu aruncați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite pe calea reziduurilor menajere dacă ghidurile locale nu permit acest lucru.	
Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite utilizat.	