

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ziextenzo 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim* (pegfilgrastim) i 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Koncentrationen er 10 mg/ml udelukkende baseret på protein**.

* Produceret i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant DNA-teknologi efterfulgt af konjugation med polyethylenglykol (PEG).

** Koncentrationen er 20 mg/ml, hvis PEG-delen er inkluderet.

Dette produkts styrke bør ikke sammenlignes med styrken af et andet pegyleret eller ikke-pegyleret protein af samme terapeutiske klasse. For at få yderligere oplysninger, se pkt. 5.1

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg sorbitol (E 420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til svagt gullig injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reduktion i varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter behandlet med cytotoksisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

Ziextenzo-terapi skal påbegyndes og overvåges af læger, der har erfaring med onkologi og/eller hæmatologi.

Dosering

En 6 mg dosis (en enkelt fyldt injektionssprøjte) af Ziextenzo anbefales ved hver kemoterapi-cyklus og gives mindst 24 timer efter cytotoksisk kemoterapi.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyrefunktion

Dosisændring anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med terminal nyresygdom.

Administration

Ziextenzo er til subkutan anvendelse.

Injektionerne skal gives i lår, abdomen eller overarm. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle advarsler og forsigtighedsregler

Begrænsede kliniske data indikerer, at pegfilgrastim har en lignende indvirkning på helbredelsestiden for alvorlig neutropeni som filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloid leukæmi (AML) (se pkt. 5.1). Den langsigtede virkning af pegfilgrastim er dog ikke blevet fastslået ved AML, og midlet skal derfor anvendes med forsigtighed i denne patientpopulation.

Granulocytkolonistimulerende faktorer (G-CSF) kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende effekter kan ses på visse non-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloid leukæmi og sekundær AML. Derfor må pegfilgrastim ikke anvendes til sådanne patienter. Der skal udvises særlig omhu for at skelne diagnosen blast-transformation af kronisk myeloid leukæmi fra AML.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter < 55 år med cytogenetik t(15;17) er ikke klarlagt.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter i behandling med højdosis kemoterapi. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastsatte dosisregimer.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitial pneumoni, efter administration af G-CSF. Patienter med nylig forekomst af pulmonale infiltrater eller pneumoni kan have større risiko (se pkt. 4.8).

Debut af pulmonale symptomer, så som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og nedsat lungefunktion sammen med et forhøjet neutrofilantal, kan være begyndende tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS, shocklunge). I sådanne tilfælde bør behandling med pegfilgrastim afbrydes efter lægens vurdering og den rette behandling gives (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritis

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Monitorering med urinanalyser anbefales.

Kapillærlækage-syndrom

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom efter indgift af granulocytkolonistimulerende faktor, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur, herunder enkelte dødelige, er blevet rapporteret efter indgivelse af pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Derfor bør miltstørrelsen overvåges nøje (f.eks. ved klinisk undersøgelse med ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos patienter, som rapporterer smerter i den øvre venstre side af abdomen eller i nederste del af skulderbladet.

Trombocytopeni og anæmi

Behandling med pegfilgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi forårsaget af, at fuld dosis myelosuppressiv kemoterapi opretholdes efter foreskrevet skema. Der anbefales derfor regelmæssig kontrol af trombocytaltallet og hæmatokritværdien. Der skal udvises særlig forsigtighed ved indgift af kemoterapeutika (monoterapi eller som kombinationer), der vides at forårsage alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med udvikling af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungecancerpatienter skal overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Seglcelleanæmi

Seglcellekriser er forbundet med brugen af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal de behandlende læger udvise forsigtighed ved ordination af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægerne bør monitorere de passende kliniske parametre og laboratoriestatus samt være opmærksomme på den mulige sammenhæng mellem dette lægemiddel og miltforstørrelse eller vaso-okklusive kriser.

Leukocytose

Leukocytalt (WBC) på $100 \times 10^9/l$ eller højere er set hos mindre end 1% af patienter, behandlet med pegfilgrastim. Der er ikke blevet rapporteret nogen uønskede hændelser, der direkte kan tilskrives denne grad af leukocytose. En sådan forhøjelse i leukocytter er forbigående, ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er i overensstemmelse med de farmakodynamiske effekter af dette lægemiddel. I overensstemmelse med den kliniske effekt og risikoen for leukocytose skal WBC måles med regelmæssige intervaller under behandlingen. Dette lægemiddel skal straks seponeres, hvis leukocytaltallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir.

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, der er opstået ved den første eller efterfølgende behandlinger hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Pegfilgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for pegfilgrastim eller filgrastim i anamnesen. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal passende behandling institueres med nøje patientopfølgning i flere dage.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller letalt, er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent i forbindelse med behandling med pegfilgrastim. Hvis patienten udvikler SJS under brug af pegfilgrastim, må behandlingen med pegfilgrastim ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Immunogenicitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Raterne for dannelse af antistoffer mod pegfilgrastim er generelt lave. Der opstår dog bindende antistoffer, som det er tilfældet med alle biologiske lægemidler. Aktuelt har de dog ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Andre advarsler

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim til mobilisering af blod-stamceller er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos patienter eller raske donorer.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som følge af vækstfaktorbehandling er forbundet med forbigående positive knogleskanningsfund. Dette bør tages i betragtning ved analyse af knogleskanningsresultater.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 50 mg/ml. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den potentielle sensitivitet af hurtigt delende myeloide celler overfor cytotoxisk kemoterapi bør pegfilgrastim administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniske studier er pegfilgrastim blevet givet uden risiko 14 dage før kemoterapi. Samtidig anvendelse af pegfilgrastim og et kemoterapeutisk middel er ikke blevet vurderet hos patienter. I dyremodeller er samtidig administration af pegfilgrastim og 5-fluoruracil (5-FU) eller andre antimetabolitter blevet vist at øge myelosuppression.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet specifikt undersøgt i kliniske studier.

Muligheden for interaktion med lithium, som også øger frisætningen af neutrofile granulocytter, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er intet, som tyder på, at sådan interaktion vil være skadelig.

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim er ikke blevet vurderet hos patienter, der modtager kemoterapi forbundet med forsinket myelosuppression, for eksempel nitrosourea.

Der er ikke udført specifikke interaktions- eller metabolismestudier. Kliniske studier har imidlertid ikke indikeret interaktioner mellem pegfilgrastim og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegfilgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelse af pegfilgrastim/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pegfilgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- og hunrotter ved kumulative ugentlige doser, der var cirka 6-9 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker (baseret på legemsoverfladeareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pegfilgrastim påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var knoglesmerter (meget almindelig $\geq 1/10$) og muskuloskeletale smerter (almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Knoglesmerte var generelt af let til moderat sværhedsgrad, forbigående og kunne kontrolleres med standardanalgetika hos de fleste patienter.

Overfølsomhedslignende reaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem, åndenød, erytem, flushing og hypotension, optrådte initialt og under vedligeholdelsesbehandling med pegfilgrastim (ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Der kan opstå alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der får pegfilgrastim (ikke almindelig) (se pkt. 4.4).

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom hos cancerpatienter, der fik kemoterapi efter indgift af granulocytolonistimulerende faktor, med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Kapillærlækage-syndrom kan være livstruende, hvis behandlingen heraf bliver forsinket; se pkt. 4.4 og afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, generelt asymptomatisk, er ikke almindelig.

Miltruftur, herunder letale tilfælde, er indberettet som en ikke almindelig bivirkning efter indgift af pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Der er indberettet pulmonale bivirkninger (frekvens "ikke almindelige") herunder interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose. I visse tilfælde (frekvens "ikke almindelig") har det medført respirationsinsufficiens eller ARDS, der kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Der er indberettet isolerede tilfælde af seglcellekrise hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom (frekvens "ikke almindelig" hos seglcellepatienter) (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel beskriver bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og ved spontan rapportering. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akut myeloid leukæmi ¹	
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Seglcelleanæmi med krise ² Splenomegali ² Miltruftur ²	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner Anafylaksi	
Metabolisme og ernæring			Stigning i urinsyre	
Nervesystemet	Hovedpine ¹			
Vaskulære sygdomme			Kapillærlækagesyndrom ¹	Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum			Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hæmoptyse	Pulmonal blødning
Mave-tarmkanalen	Kvalme ¹			

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Hud og subkutane væv			Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Muskuloskeletale smerter (myalgi, artralgi, ekstremitetsmerter, rygsmerter, nakkesmerter)		
Nyrer og urinveje		Glomerulonefritis ²		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter på injektionsstedet ¹ Ikke hjerterelaterede brystsmerter	Reaktioner på injektionsstedet ²	
Undersøgelser			Forhøjet laktatdehydrogenase og alkalisk fosfatase ¹ Forbigående stigning i leverfunktionstest ALAT og ASAT ¹	

¹ Se afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

² Denne bivirkning er påvist i forbindelse med overvågning efter markedsføring, men ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos voksne. Frekvensen blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1 576 patienter, der fik pegfilgrastim i ni randomiserede kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af Sweets syndrom, omend underliggende maligne hæmatologiske sygdomme i nogle tilfælde kan spille en rolle.

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af kutan vasculitis hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bag vasculitis hos patienter, der får pegfilgrastim, kendes ikke.

Reaktioner på injektionsstedet, herunder erytem (ikke almindelig) og smerter (almindelig) er set ved første behandling eller efterfølgende behandlinger med pegfilgrastim.

Der er indberettet leukocytose ($WBC > 100 \times 10^9/l$) (almindelig) (se pkt. 4.4).

Reversible, lette til moderate forhøjelser i urinsyre og alkalisk fosfatase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige. Reversible, lette til moderate forhøjelser i laktatdehydrogenase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige hos patienter, som fik pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi.

Kvalme og hovedpine blev observeret som meget almindelige bivirkninger hos patienter, der fik kemoterapi.

Ikke almindelige tilfælde af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observeret hos patienter, der var i behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. De forhøjede værdier er forbigående og aftager til baselineniveauerne.

Der er observeret øget risiko for MDS/AML efter behandling med Ziextenzo sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi i et epidemiologisk studie med bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.4).

Der er indberettet almindelige tilfælde af trombocytopeni.

Efter markedsføring af produktet er der indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af granulocytkolonistimulerende faktor. Generelt er disse opstået i forbindelse med fremskredne maligne sygdomme eller sepsis hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse til børn. Der er observeret øget hyppighed af alvorlige bivirkninger hos mindre børn i alderen 0-5 år (92%) sammenlignet med større børn på henholdsvis 6-11 og 12-21 år (80% og 67%) og voksne. Den almindeligste indberettede bivirkning var knoglesmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er indgivet enkeltdoser på 300 mikrog/kg subkutan til et begrænset antal raske frivillige og patienter med ikke-småcellet lungecancer uden alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne svarede til bivirkningerne hos forsøgspatienter, der fik lavere doser af pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktor; ATC-kode: L03AA13

Ziextenzo er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Human granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein, der regulerer produktionen og afgivelsen af neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat af rekombinant human G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kDa polyethylen glykol (PEG) molekyle. Pegfilgrastim er en form af filgrastim med forlænget varighed på grund af nedsat renal clearance.

Pegfilgrastim og filgrastim er blevet vist at have identiske virkningsmekanismer. De forårsager en udtalt stigning i perifere neutrofile granulocytter indenfor 24 timer med mindre stigninger i monocytter og/eller lymfocytter. På samme måde som med filgrastim, viser neutrofile granulocytter, der er dannet som reaktion på pegfilgrastim, normal eller forstærket funktion påvist via test af den kemotaktiske

og fagocyterende funktion. Som med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF *in vitro* vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vækst af myeloide celler, også maligne celler, *in vitro*, og lignende effekter kan ses på nogle ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserede, dobbelt-blindede, pivotale studier hos patienter med højrisiko-brystcancer stadie II-IV, der fik myelosuppressiv kemoterapi bestående af doxorubicin og docetaxel, reducerede brug af pegfilgrastim, ved dosering en gang pr. cyklus, varigheden af neutropeni, og incidensen af febril neutropeni på samme måde som blev observeret med daglig administration af filgrastim (median på 11 daglige administrationer). Ved fravær af vækstfaktorstøtte har det været rapporteret, at regimet resulterede i gennemsnitlig varighed af grad 4 neutropeni på 5-7 dage, og en incidens for febril neutropeni på 30-40%. I et studie (n = 157), hvor der blev brugt en 6 mg fast dosis pegfilgrastim, var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,8 dage for pegfilgrastim gruppen sammenlignet med 1,6 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,23 dage, 95% CI -0,15; 0,63). Gennem hele studiet var forekomsten af febril neutropeni 13% af patienterne behandlet med pegfilgrastim sammenlignet med 20% af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 7%, 95% CI -19%; 5%). I et andet studie (n = 310), hvor der benyttedes en vægtjusteret dosis (100 mikrog/kg), var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,7 dage for pegfilgrastim gruppen, sammenlignet med 1,8 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,03 dage, 95% CI -0,36; 0,30). Den samlede forekomst af febril neutropeni var 9% af patienterne behandlet med pegfilgrastim og 18% af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 9%, 95% CI -16,8%; -1,1%).

I et placebokontrolleret dobbeltblindet studie hos patienter med brystkræft blev virkningen af pegfilgrastim på incidensen af febril neutropeni evalueret efter administration af et kemoterapiprogram, som er forbundet med en incidens af febril neutropeni på 10-20% (100 mg/m² docetaxel hver 3. uge i 4 cykler). 928 patienter blev randomiseret til at modtage enten en enkelt dosis af pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) efter kemoterapibehandlingen i hver cyklus. Incidensen af febril neutropeni var lavere hos patienter, som var randomiseret til at få pegfilgrastim, end hos patienter i placebogruppen (1% imod 17%, p < 0,001). Incidensen af hospitalsindlæggelse og brugen af i.v. infektionshæmmende midler forbundet med en klinisk diagnose af febril neutropeni var lavere i den gruppe, som fik pegfilgrastim, end i placebogruppen (1% kontra 14%, p < 0,001, og 2% kontra 10%, p < 0,001).

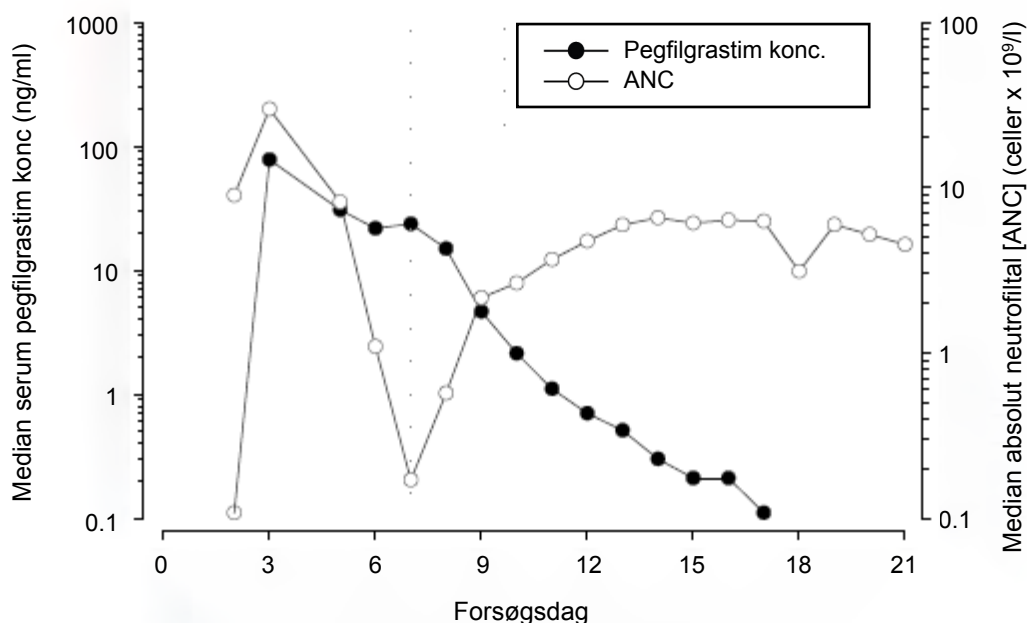
Et lille (n = 83) fase II randomiseret dobbeltblindet studie hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi for *de novo* akut myeloid leukæmi, sammenlignede pegfilgrastim (enkelt dosis på 6 mg) med filgrastim, som blev administreret under induktionskemoterapi. Mediantiden til helbredelse fra alvorlig neutropeni blev vurderet til 22 dage i begge behandlingsgrupper. Det langsigtede resultat blev ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

I et randomiseret, åbent, fase II multicenterstudie (n = 37) med pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter cyklus 1 kemoterapi med vincristin, doxorubicin og cyclophosphamid (VAdriaC/IE), blev der observeret længere varighed af svær neutropeni (neutrofiler < 0,5 × 10⁹/l) hos mindre børn i alderen 0-5 år (8,9 dage) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 6 dage og 3,7 dage) og voksne. Desuden blev der observeret øget forekomst af febril neutropeni hos mindre børn i alderen 0-5 år (75%) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 70% og 33%) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt subkutan dosis af pegfilgrastim forekommer den maksimale serumkoncentration af pegfilgrastim 16 til 120 timer efter dosering, og serumkoncentrationer af pegfilgrastim opretholdes gennem perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi. Eliminationen af pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dosis; serumclearance af pegfilgrastim falder med stigende dosis. Pegfilgrastim bliver tilsyneladende hovedsageligt elimineret ved neutrofilmedieret clearance, som bliver mættet ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearancemekanisme falder serumkoncentrationen af pegfilgrastim hurtigt ved begyndelsen af neutrofil gendannelse (se Figur 1).

Figur 1. Profil over median pegfilgrastim serumkoncentration og absolut neutrofilal (ANC) i kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt 6 mg injektion



På grund af den neutrofil-medierede clearancemekanisme forventes farmakokinetikken for pegfilgrastim ikke at blive påvirket af renal eller hepatisk svækkelse. I et åbent enkeltdosisforsøg (n = 31) havde forskellige stadier af nedsat nyrefunktion, herunder terminal nyresygdom, ingen virkning på pegfilgrastims farmakokinetik.

Ældre

Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos ældre forsøgspersoner (> 65 år) er tilsvarende den hos voksne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for pegfilgrastim blev undersøgt hos 37 pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngste aldersgruppe (0-5 år) havde en højere middeleksponering for pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standarddeviation) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) end ældre børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Bortset fra den yngste aldersgruppe (0-5 år) var middeleksponeringen for pegfilgrastim (AUC) hos pædiatriske patienter den samme som for voksne patienter med højrisiko-brystcancer stadie II-IV, der fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter et gennemført forløb med doxorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data fra konventionelle studier med gentaget dosistoksicitet viste de forventede farmakologiske effekter inklusive stigning i leukocyttallet, myeloid hyperplasi i knoglemarven, ekstramedullær hæmatopoiese og forstørrelse af milten.

Der blev ikke observeret nogen negative virkninger hos afkommet fra drægtige rotter, som har fået pegfilgrastim subkutan, men hos kaniner er pegfilgrastim vist at medføre embryo/føtal toksicitet (tab af embryo) ved kumulative doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker. Embryo/føtal toksicitet blev ikke observeret hos drægtige kaniner, der var blevet eksponeret for doser, der svarer til den anbefalede dosis til mennesker. I rottestudier er det blevet vist, at pegfilgrastim kan passere placenta. Rottestudier viste, at reproduktionsevne, fertilitet, brunstcyklus, dage mellem parring og coitus samt intrauterin overlevelse var upåvirket af pegfilgrastim, der blev indgivet subkutan. Relevansen af disse observationer for mennesker er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Iseddike
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 20
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, især ikke med natriumchloridopløsninger.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Ziextenzo kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 35 °C) i maksimalt en enkelt periode på op til 120 timer. Ziextenzo, der opbevares ved stuetemperatur i mere end 120 timer, skal kasseres.

Må ikke nedfryses. Tilfældig udsættelse for frostgrader i en enkelt periode på mindre end 24 timer har ikke nogen skadelig indvirkning på stabiliteten af Ziextenzo.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop af gummi (bromobutylgummi, latex-fri), stempelstang, 29 gauge kanyle af rustfrit stål og en nålehætte af gummi (termoplastisk elastomer, latex-fri) med automatisk kanylebeskyttelse.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse på 1 stk. fyldt injektionssprøjte i blisterpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før anvendelse bør Ziextenzo injektionsvæsken undersøges visuelt for partikler. Kun en væske, der er klar og farveløs til svagt gullig, bør injiceres.

Voldsom omrystning kan medføre, at pegfilgrastim aggregerer og dermed bliver biologisk inaktivt.

Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur i 15-30 minutter, før injektionssprøjten anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1327/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2018
Dato for seneste fornyelse: 23 juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
SI-1234 Menges
Slovenien

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sandoz GmbH
Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziextenzo 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: iseddike, sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med automatisk kanylebeskyttelse indeholdende 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug

Læs indlægssedlen inden brug.

Vigtigt: Læs indlægssedlen inden håndtering af den fyldte injektionssprøjte.

Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå voldsom omrystning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1327/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ziextenzo

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ziextenzo 6 mg injektion
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

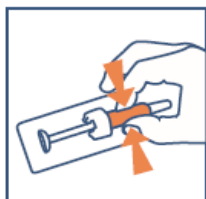
EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

S.C.



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INJEKTIONSSPRØJTEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ziextenzo 6 mg injektion
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ziextenzo 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte pegfilgrastim (pegfilgrastim)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Ziextenzo
3. Sådan skal De bruge Ziextenzo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ziextenzo indeholder det aktive stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein, der produceres ved hjælp af bioteknologi i bakterier, der kaldes for *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner, der hedder cytokiner, og ligner meget et naturligt protein (granulocyt-koloni-stimulerende faktor), som kroppen selv producerer.

Ziextenzo anvendes til at reducere varigheden af neutropeni (få hvide blodlegemer) og forekomsten af febergivende neutropeni (få hvide blodlegemer og feber), der kan forårsages af anvendelsen af cytotoxisk kemoterapi (lægemiddel der ødelægger hurtigt voksende celler). Hvide blodlegemer er vigtige, idet de hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion. Disse celler er meget modtagelige for effekterne af kemoterapi, hvilket kan medføre, at antallet af disse celler i Deres krop mindsker. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, er der risiko for, at der ikke er nok celler tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og De kan have en øget risiko for infektion.

Deres læge har ordineret Ziextenzo til Dem for at støtte Deres knoglemarv (hvor blodceller dannes) til at producere flere hvide blodlegemer, der hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Ziextenzo

Brug ikke Ziextenzo

- hvis De er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ziextenzo (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De bruger Ziextenzo, hvis De:

- får en allergisk reaktion, herunder svaghedsfølelse, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), rødme, hududslæt og kløende områder på huden.
- får hoste, feber og åndedrætsbesvær. Det kan være et tegn på shocklunge (ARDS).

- får en eller flere af følgende bivirkninger eller en kombination af disse bivirkninger:
 - hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed
 Dette kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for “kapillær lækage-syndrom”, som får blodet til at lække fra de små blodkar ud i kroppen. Se afsnit 4 i denne indlægsseddel.
- får smerter øverst i maveregionen eller smerter i nederste del af skulderbladet. Det kan være tegn på problemer med milten (forstørret milt).
- for nylig har haft en alvorlig lungebetændelse (pneumoni), væske i lungerne (lungeødem), inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne (interstitiel lungesygdom) eller fået taget røntgenbilleder af brystet, der viste unormale forhold (lungeinfiltration).
- er klar over, at De har ændrede blodtal (for eksempel en stigning i hvide blodlegemer eller anæmi) eller fald i antallet af blodplader, hvilket reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni). Deres læge vil muligvis overvåge Dem nøjere.
- har seglcelleanæmi. Deres læge vil muligvis overvåge Deres tilstand nøjere.
- er patient med bryst- eller lungekræft, da Ziextenzo i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi kan øge Deres risiko for en blodsygdom, som er et forstadium til kræft, og som kaldes myelodysplastisk syndrom (MDS), eller en form for blodkræft, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML). Symptomerne kan omfatte træthed, feber og tendens til blå mærker eller blødning.
- pludselig får symptomer på allergi, for eksempel udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, kan det være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.
- har symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Der er indberettet sjældne tilfælde af dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis De oplever disse symptomer.

Deres læge vil regelmæssigt kontrollere Deres blod og urin, da pegfilgrastim kan beskadige de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af Ziextenzo. Hold op med at bruge Ziextenzo, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis De bemærker et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i afsnit 4.

Tal med Deres læge om risikoen for at udvikle kræft i blodet. Hvis De udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at De vil gøre det, bør De ikke bruge Ziextenzo, medmindre Deres læge sagt, at De skal gøre det.

Manglende virkning af pegfilgrastim

Hvis De oplever tab af virkningen af pegfilgrastim, eller hvis virkningen ikke opretholdes, vil Deres læge undersøge grunden til det, for eksempel om De har udviklet antistoffer, der kan neutralisere pegfilgrastims aktivitet.

Brug af andre lægemidler sammen med Ziextenzo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger nogen form for medicin. Pegfilgrastim er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid,
- har mistanke om, at De er gravid, eller
- planlægger at blive gravid.

De skal informere Deres læge, hvis De bliver gravid, mens De er i behandling med Ziextenzo.

Medmindre Deres læge har sagt andet, skal De holde op med at amme, hvis De bruger Ziextenzo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ziextenzo har ingen eller kun ubetydelig virkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Ziextenzo indeholder sorbitol (E 420) og natrium

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 50 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge Ziextenzo

Ziextenzo er beregnet til voksne fra 18 år og opefter.

Brug altid Ziextenzo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den normale dosis er én 6 mg subkutan indsprøjtning (indsprøjtning under huden) ved hjælp af en fyldt injektionssprøjte. Indsprøjtningen bør gives mindst 24 timer efter Deres sidste dosis kemoterapi ved afslutningen af hver kemoterapi-cyklus.

Hvis De selv skal foretage indsprøjtning med Ziextenzo

Deres læge kan beslutte, at det vil være praktisk for Dem, hvis De selv indsprøjter Ziextenzo. Deres læge eller sygeplejerske vil vise Dem, hvordan De tager en indsprøjtning. Prøv ikke selv at indsprøjte, hvis De ikke er blevet undervist heri.

Læs sidste pkt. i denne indlægsseddel for at få yderligere vejledning i, hvordan De selv indsprøjter Ziextenzo.

Ryst ikke Ziextenzo kraftigt, da dette kan have negativ indflydelse på dets virkning.

Hvis De har brugt for meget Ziextenzo

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De har taget mere Ziextenzo, end De skal.

Hvis De har glemt at bruge Ziextenzo

Hvis De selv foretager injektionerne og har glemt en dosis Ziextenzo, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De skal tage den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

- hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

Det kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand (kan ramme op til 1 ud af 100 personer), der kaldes for “kapillærlækage-syndrom”, som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig behandling.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- smerter i knoglerne. Deres læge vil fortælle Dem, hvad De kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine.

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- smerte ved injektionsstedet.
- generel ømhed og smerter i led og muskler.
- der kan forekomme forandringer i blodet, men de vil blive opdaget ved de rutinemæssige blodprøver. Antallet af hvide blodlegemer kan blive kortvarigt forøget. Antallet af blodplader kan blive reduceret, hvilket kan medføre blå mærker.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- allergi-lignende reaktioner, herunder rødmen, hududslæt og kløende hævelser af huden.
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet).
- forstørret milt.
- bristet milt (miltruptyr). Nogle tilfælde af miltruptyr var dødelige. Det er vigtigt, at De kontakter lægen med det samme, hvis De får smerter i den øverste venstre side af maven eller op mod venstre skulder, da dette kan skyldes problemer med milten.
- åndedrætsproblemer. Hvis De får hoste, feber og åndedrætsbesvær, skal De kontakte lægen.
- Sweets syndrom (blommefarvede, hævede og smertefulde læsioner på lemmer og nogle gange i ansigtet og på halsen i forbindelse med feber) er forekommet, men kan være forårsaget af andre faktorer.
- kutan vaskulitis (irritation eller betændelse i blodkarrene i huden).
- beskadigelse af de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).
- rødme på injektionsstedet.
- ophostning af blod (hæmoptyse).
- blodsygdomme (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akut myeloid leukæmi [AML]).

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer):

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se afsnit 2.
- blødning fra lungerne (pulmonal blødning).
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan vise sig som rødlige pletter, der ligner målskiver eller cirkler og ofte har blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, øjnene eller på kønsorganerne, og som eventuelt starter med feber eller influenzalignende symptomer. Hold op med at bruge Ziextenzo, hvis De udvikler disse symptomer, og søg øjeblikkeligt lægehjælp eller kontakt Deres læge. Se også afsnit 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på injektionssprøjtens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

De må tage Ziextenzo ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 35 °C) i højst 120 timer. I det øjeblik en injektionssprøjte tages ud af køleskabet, og har nået stuetemperatur (ikke over 35 °C), skal den anvendes indenfor 120 timer eller bortskaffes.

Må ikke nedfryses. Ziextenzo kan anvendes, hvis det ved et uheld har været nedfrosset en enkelt gang i mindre end 24 timer.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker, at det er grumset eller at der er partikler i det.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ziextenzo indeholder

- Aktivt stof: pegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: iseddike, sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2, "Ziextenzo indeholder sorbitol (E 420) og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Ziextenzo er en klar, farveløs til svagt gullig injektionsvæske (injektion), opløsning i en fyldt injektionssprøjte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte af glas med en stempelprop af gummi (bromobutylgummi, latex-fri), en stempelstang, en påsat 29 gauge kanyle af rustfrit stål og nålehætte (termoplastisk elatomer, latex-fri). Injektionssprøjterne leveres med automatisk kanylebeskyttelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

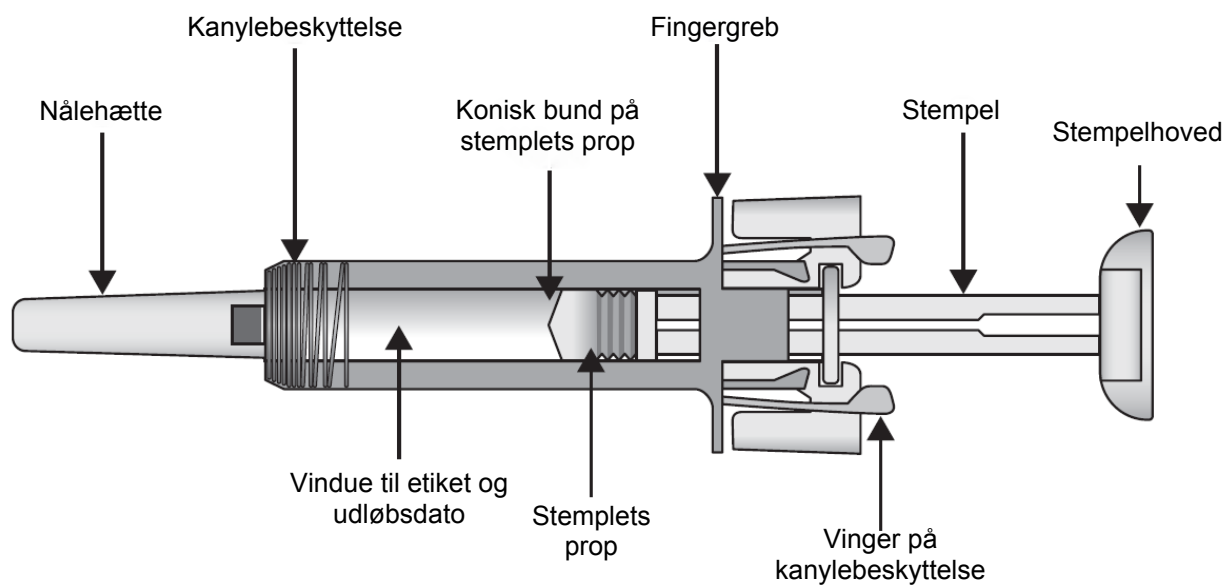
Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Brugsanvisning til Ziextenzo fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

Det er vigtigt, at De følger denne brugsanvisning, for at undgå infektioner og sikre, at De bruger lægemidlet korrekt.

Læs HELE brugsanvisningen, inden De foretager indsprøjtningen. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at give Dem selv indsprøjtningen, før De er blevet undervist i dette af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Kartonen indeholder den fyldte injektionssprøjte, der er individuelt forseglet i en blisterpakning af plast.

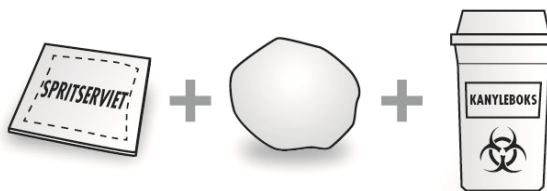
Ziextenzo fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse



Når lægemidlet er indsprøjtet, aktiveres kanylebeskyttelsen, så den dækker kanylen. Kanylebeskyttelsen er beregnet til at beskytte sundhedspersonale, omsorgspersoner og patienter mod at stikke sig på kanylen ved et uheld efter indsprøjtningen og komme til skade.

Yderligere genstande, der er brug for:

- Spritserviet.
- Vattot eller gaze.
- Kanylebøtte.



Vigtig sikkerhedsinformation

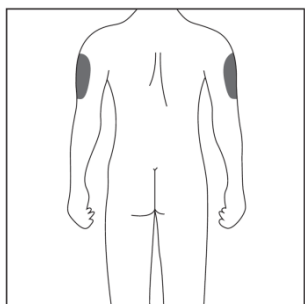
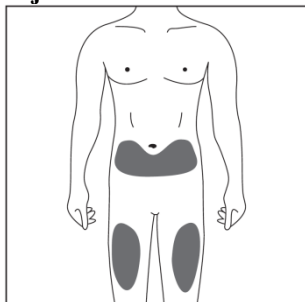
Forsigtig: Opbevar den fyldte injektionssprøjte utilgængeligt for børn.

1. Åbn ikke kartonen, før De er klar til at bruge den fyldte injektionssprøjte.
2. Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis blisterpakningens forsegling er brudt, da den måske ikke er sikker at bruge.
3. Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis der er væske i blisterpakningen. Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis nålehætten mangler eller ikke er ordentligt fastgjort. Hvis noget af dette er tilfældet, skal De returnere hele produktpakken til apoteket.
4. Efterlad aldrig den fyldte injektionssprøjte uden opsyn, hvor andre kan pille ved den.
5. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte.
6. Pas på ikke at røre ved kanylebeskyttelsens vinger inden brug. Kanylebeskyttelsen kan blive aktiveret for tidligt, hvis vingerne berøres.
7. Tag ikke nålehætten af før umiddelbart inden, De foretager injektionen.
8. Den fyldte injektionssprøjte kan ikke genbruges. Når De har brugt injektionssprøjten, skal De straks bortskaffe den i en kanylebøtte.
9. Brug ikke injektionssprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård overflade eller tabt efter, at kanylehætten er blevet fjernet.

Opbevaring af Ziextenzo fyldt injektionssprøjte

1. Den fyldte injektionssprøjte i blisterpakningen skal opbevares i den tilhørende karton for at beskytte den mod lys.
2. Opbevares i køleskab mellem 2 °C og 8 °C. **Må ikke nedfryses.**
3. Inden brug skal De tage den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet og lade Ziextenzo få stuetemperatur (op til maksimalt 35 °C) i cirka 15-30 minutter.
4. **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte efter den udløbsdato, der står på kartonen eller på injektionssprøjtes etiket. Hvis udløbsdatoen er overskredet, skal De returnere hele pakken til apoteket.

Injektionsstedet



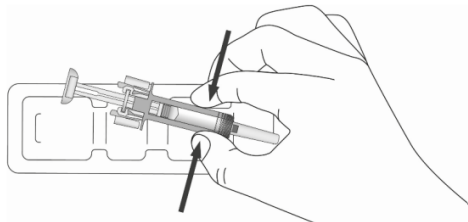
Injektionsstedet er det sted på kroppen, hvor De skal bruge den fyldte injektionssprøjte.

- Det anbefalede sted er oversiden af lårene. De kan også bruge den nederste del af maven, men **ikke** området 5 centimeter omkring navlen.
- Vælg et nyt sted, hver gang De giver Dem selv en indsprøjtning.
- Giv ikke indsprøjtningen på steder, hvor huden er øm, rød, skællende eller hård eller har blå mærker. Undgå at foretage indsprøjtningen på steder med ar eller strækmærker.

Hvis en omsorgsperson giver Dem indsprøjtningen, kan den udvendige side af overarmene også bruges.

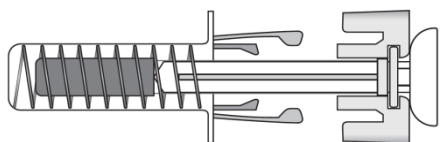
Klargøring af brugsklar Ziextenzo fyldt injektionssprøjte

1. Tag kartonen med den fyldte injektionssprøjte i blisterpakningen ud af køleskabet, og lad den ligge **uåbnet** i cirka 15-30 minutter, så den får stuetemperatur.
2. Når De er klar til at bruge den fyldte injektionssprøjte, skal De åbne blisterpakningen og vaske hænderne grundigt med vand og sæbe.
3. Rengør injektionsstedet med en spritserviet.
4. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af blisterpakningen ved at holde den på midten som vist nedenfor. Tag ikke fat i stemplet. Tag ikke fat i nålehætten.



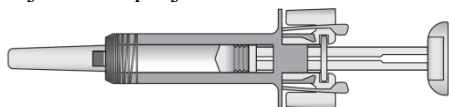
5. Kontrollér, at den gennemsigtige kanylebeskyttelse af plast sidder over glassprøjtes cylinder. Hvis den gennemsigtige kanylebeskyttelse dækker nålehætten (som vist nedenfor), er injektionssprøjtes kanylebeskyttelse blevet aktiveret, og denne injektionssprøjte **MÅ IKKE** bruges. Tag en ny injektionssprøjte. Figuren nedenfor viser en brugsklar injektionssprøjte.

Injektionssprøjten AKTIVERET – MÅ IKKE BRUGES



I denne konfiguration er kanylebeskyttelsen **AKTIVERET** – **BRUG IKKE** den fyldte injektionssprøjte

Injektionssprøjten er KLAR TIL BRUG

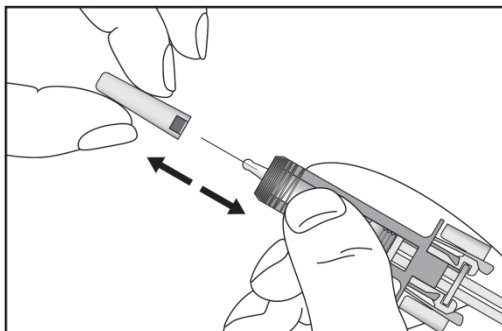


I denne konfiguration er kanylebeskyttelsen **IKKE AKTIVERET**, og den fyldte injektionssprøjte er klar til brug

6. Kontroller den fyldte injektionssprøjte. Væsken skal være klar. Farven kan variere fra farveløs til svagt gullig. Der ses måske en lille luftboble i væsken. Det er normalt. **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis der er andre synlige partikler og/eller synlig misfarvning.
7. **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis den er i stykker eller aktiveret. Returner Ziextenzo fyldt injektionssprøjte og pakningen til apoteket.

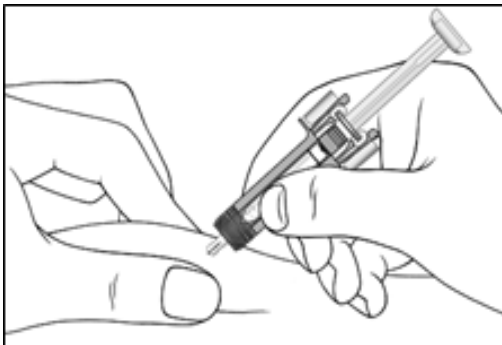
Sådan bruges Ziextenzo fyldt injektionssprøjte

1



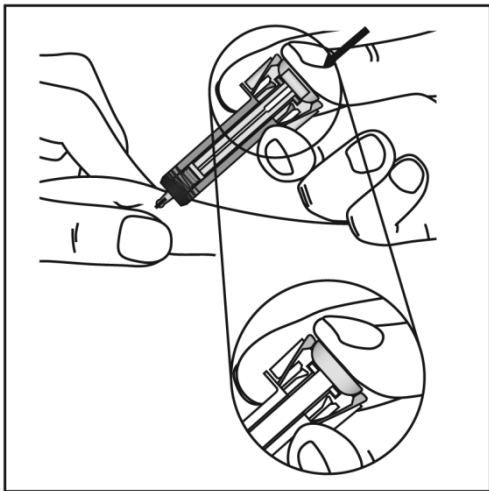
Tag forsigtigt nålehætten af med en lige bevægelse. Kassér nålehætten. Der ses eventuelt en dråbe væske for enden af kanylen. Det er normalt.

2



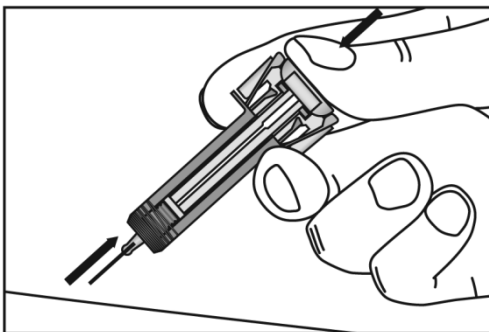
Knib forsigtigt fat om huden på injektionsstedet, og indsæt nålen som vist. Tryk kanylen hele vejen ind for at sikre, at alt lægemidlet indsprøjtes.

3



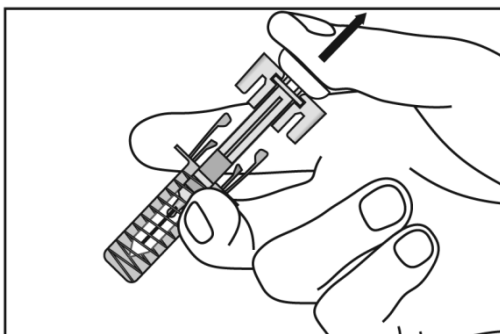
Hold den fyldte injektionssprøjte som vist, og tryk **langsomt** stemplet **så langt ned, som det kan komme**, så stempelhovedet er helt inde mellem vingerne på kanylebeskyttelsen.
Hold injektionssprøjten i denne position i 5 sekunder, mens De fortsat holder stemplet helt i bund.

4



Hold fortsat stemplet helt i bund, mens De forsigtigt trækker kanylen ud af injektionsstedet med en lige bevægelse og slipper huden.

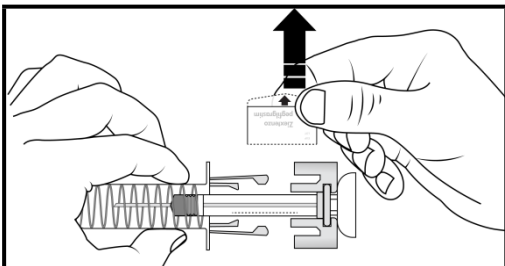
5



Slip langsomt stemplet, så injektionssprøjtenes kanylebeskyttelse automatisk dækker den blottagte kanyle.

Der kan være en lille smule blod på injektionsstedet. Tryk eventuelt en vattot eller et stykke gaze mod injektionsstedet, og hold det der i 10 sekunder. Gnid ikke på injektionsstedet. Sæt eventuelt et lille plaster over injektionsstedet.

6



Kun for læger og sundhedspersonale

Handelsnavnet på det administrerede præparat skal registreres tydeligt i patientjournalen. Tag etiketten på den fyldte injektionssprøjte af og gem den. Drej på stemplet for at få etiketten i en position, hvor den kan tages af.

**Bortskaffelse**

Bortskaf den brugte injektionssprøjte i en kanylebøtte (en beholder, der kan lukkes, og som ikke kan gennembøres).

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.