

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ziextenzo 6 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 6 mg pegfilgrastim* í 0,6 ml af stungulyfi, lausn. Miðað við próteinið eitt sér er styrkleiki lyfsins 10 mg/ml**.

* Framleitt með DNA samrunaerfðatækni í *Escherichia coli* og í kjölfarið fylgir samtenging við pólýetýlenglýkól (PEG).

** Styrkleikinn er 20 mg/ml að teknu tilliti til PEG-hópsins.

Ekki er unnt að bera virkni þessa lyfs saman við virkni annarra lyfja í sama lyfjaflokki, hvort sem þau eru PEG-tengd eða ekki. Sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.1.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 mg sorbitól (E 420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stunguluyf, lausn (stungulyf).

Tært, litlaust til gulleitt stungulyf, lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð (neutropenia) varir og til að draga úr tíðni daufkyrningafæðar með hita (febrile neutropenia) hjá fullorðnum sjúklingum í frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð (að undanskildu langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia) og mergmisþroska (myelodysplastic syndromes)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameins- og/eða blóðsjúkdómalækningum skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Ziextenzo.

Skammtar

Einn 6 mg skammtur (ein áfyllt sprauta) af Ziextenzo er ráðlagður fyrir hvern meðferðarkafli með krabbameinslyfjum gefið a.m.k 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun pegfilgrastims hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Lyfjagjöf

Ziextenzo er til notkunar undir húð. Gefa á inndælingar í læri, maga eða upphandlegg. Leiðbeiningar um meðhöndlun á lyfinu fyrir notkun, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika kyrningavaxtarþátta (G-CSFs) skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almenn varnaðarorð og varúðarreglur

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til sambærilegra áhrifa pegfilgrastims og filgrastims á þann tíma sem líður þar til alvarleg daufkyrningafæð gengur til baka, hjá sjúklingum með nýgreint (*de novo*) brátt kyrningahvítblæði (sjá kafla 5.1). Hins vegar hafa langtíma áhrif pegfilgrastims ekki verið metin hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði og því skal nota lyfið með varúð handa þessum sjúklingum.

Kyrningavaxtarþáttur (G-CSF) getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif geta komið fram *in vitro* í öðrum frumum en mergfrumum.

Öryggi og verkun pegfilgrastims hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með mergmisþroska (myelodysplastic syndrome), langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) og hjá sjúklingum með afleitt (secondary) brátt kyrningahvítblæði. Því skal ekki nota lyfið handa þessum sjúklingum. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) langvarandi kyrningahvítblæðis frá bráðu kyrningahvítblæði.

Öryggi og verkun pegfilgrastims hjá nýgreindum (*de novo*) sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði, sem eru yngri en 55 ára, með litningabreytingar t(15;17) hefur ekki verið staðfest.

Öryggi og verkun pegfilgrastims hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð. Þetta lyf má ekki nota til að stækka skammta krabbameinslyfja umfram ráðlagða skammta.

Aukaverkanir á lungu

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lungu, einkum millivefslungnabólgu, eftir notkun kyrningavaxtarþátta. Vera má að sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu séu í meiri hættu (sjá kafla 4.8).

Komi fram einkenni frá lungum, til dæmis hósti, hiti og mæði ásamt íferðum á lungnamynd og versnandi lungnastarfsemi ásamt fjölgun daufkyrninga (increased neutrophil count), kann að vera um forstígeinkenni bráðs andnauðarheilkennis (acute respiratory distress syndrome (ARDS)) að ræða. Undir slíkum kringumstæðum skal eftir mati læknisins hætta gjöf pegfilgrastims og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Nýrnahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Almennt lagast tilvik nýrnahnoðrabólgu eftir að skammtur er minnkaður eða notkun filgrastim og pegfilgrastim er hætt. Eftirlit með þvagrannsókn er ráðlagt.

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá háráðalekaheilkenni eftir gjöf kyrningavaxtarþáttar (G-CSF) sem einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háráðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkennameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá yfirleitt einkennalausum tilvikum miltisstækkunar og tilvikum miltisrofs, þar með talið banvænum, í kjölfar meðferðar með pegfilgrastimi (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal fylgjast náið með miltisstærð (t.d. læknisskoðun, ómskoðun). Hafa skal í huga greiningu miltisrofs hjá sjúklingum sem greina frá verkjum í efri hluta kviðar, vinstra megin, eða verkjum efst í öxl.

Blóðflagnafæð og blóðleysi

Meðferð með pegfilgrastimi einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi því áfram er gefinn hámarksskammtur mergbælandi krabbameinslyfja samkvæmt áætlun. Mælt er með reglulegri talningu blóðflagna og mælingu á blóðkornaskilum (haematocrit). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar eitt eða fleiri krabbameinslyf, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð, eru gefin.

Mergmisproski (myelodysplastic syndrome) og brátt kyrningahvítblæði (acute myeloid leukaemia) hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu hefur pegfilgrastim ásamt krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð verið tengt við þróun á mergmisproska (MDS) og bráðu kyrningahvítblæði (AML) hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með hvort teikn og einkenni um MDS/AML komi í ljós hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein.

Sigðkornablóðleysi

Greint hefur verið frá sigðkornakreppu (sickle cell crises) í tengslum við meðferð með pegfilgrastimi hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm (sjá kafla 4.8). Læknar eiga því að gæta varúðar við ávísun pegfilgrastims hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm, fylgjast með viðeigandi klínískum þáttum og rannsóknaniðurstöðum og hafa auga með hugsanlegum tengslum þessa lyfs við miltisstækkun og æðaþrengingakreppu (vaso-occlusive crisis).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna hefur farið í eða yfir $100 \times 10^9/l$ hjá innan við 1% sjúklinga sem fengið hafa pegfilgrastim. Aukaverkanir sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar hafa ekki verið tilkynntar. Slík fjölgun hvítra blóðkorna er tímabundin, kemur yfirleitt fram 24 til 48 klst. eftir lyfjagjöf og er í samræmi við lyfhrif lyfsins. Meðan á meðferð stendur á að fylgjast reglulega með fjölda hvítra

blóðkorna í samræmi við klínísk áhrif og með mögulega hvítfrumna fjölgun í huga. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ þegar áætluðu lággildi er náð á tafarlaust að hætta meðferð með lyfinu.

Ofnæmi

Hjá sjúklingum sem fengu pegfilgrastim hefur verið greint frá ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum, sem komu fram við upphafsmeðferð eða síðari meðferð. Hætta skal meðferð með pegfilgrastimi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá klínískt mikilvægt ofnæmi. Ekki gefa sjúklingum pegfilgrastim sem eru með sögu um ofnæmi fyrir pegfilgrastimi eða filgrastimi. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram á að veita viðeigandi meðferð og fylgjast náið með sjúklingnum í nokkra daga.

Stevens-Johnson heilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, í tengslum við pegfilgrastim meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni við notkun pegfilgrastims má aldrei hefja aftur meðferð með pegfilgrastimi.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein til lækninga er mótefnamyndun hugsanleg. Tíðni mótefna myndunar gegn pegfilgrastimi er almennt lág. Bindandi mótefni geta komið fram eins og búast má við með öll lífefnalyf, þau hafa þó fram að þessu ekki verið tengd við hlutleysandi virkni.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvítra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Önnur varnaðarorð

Ekki hefur nægilega vel verið lagt mat á öryggi og verkun pegfilgrastim við losun á stofnfrumum blóðmyndandi vefs (mobilisation of blood progenitor cells) hjá sjúklingum og heilbrigðum blóðgjöfum.

Aukin blóðmyndandi virkni beinmergsins, sem svörun við meðferð með vaxtarþætti, hefur verið tengd tímabundnum jákvæðum niðurstöðum í beinamyndatökum. Þetta skal haft í huga við túlkun niðurstaðna úr beinamyndatökum.

Lyfið inniheldur 30 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 50 mg/ml. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 6 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að mergfrumur (myeloid cells) í örri skiptingu geta hugsanlega verið nærmar fyrir frumu-eyðandi krabbameinslyfjameðferð, skal gefa pegfilgrastim að minnsta kosti 24 klst. eftir gjöf frumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar. Í klínískum rannsóknum hefur pegfilgrastim verið gefið án vandkvæða 14 dögum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Notkun pegfilgrastims samtímis krabbameinslyfi, hefur ekki verið metin hjá sjúklingum. Sýnt hefur verið fram á í dýratilraunum að samtímis gjöf pegfilgrastims og 5-fluorouracils (5-FU) eða annarra lífefnahemla (antimetabolites) eykur mergbælandi áhrif.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðmyndandi vaxtarþætti og cytokin hafa ekki verið metnar í klínískum rannsóknum.

Hugsanleg milliverkun við litíum, sem einnig örvar losun daufkyrninga, hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega. Engar vísbendingar eru um skaðsemi slíkrar milliverkunar.

Öryggi og verkun pegfilgrastims hefur ekki verið metið hjá sjúklingum í meðferð með krabbameinslyfjum sem fylgt getur síðfrankomin mergbæling, t.d. nitrosourealyf.

Hvorki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á milliverkunum né efnaskiptum, en klínískar rannsóknir hafa hins vegar ekki bent til milliverkunar pegfilgrastims við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegfilgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Pegfilgrastim er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað pegfilgrastims/umbrotsefna í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pegfilgrastimi.

Frjósemi

Pegfilgrastim hafði ekki áhrif á æxlun eða frjósemi karlkyns eða kvenkyns rotta við uppsafnaða vikulega skammta u.þ.b. 6 til 9 sinnum hærri en ráðlagður skammtur fyrir menn (byggt á líkamsyfirborði) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pegfilgrastim hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru beinverkir (mjög algengar $\geq 1/10$) og verkir í stoðkerfi (algengir $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Beinverkir voru yfirleitt vægir til í meðallagi slæmir, tímabundnir og hjá flestum sjúklingum var unnt að vinna bug á þeim með venjulegum verkjalyfjum.

Ofnæmislík viðbrögð, þar með talið húðútbrot, ofsakláði, ofnæmisbjúgur, mæði, hörundsroði, andlitsroði og lágþrýstingur, komu fram við upphafsmeðferð eða síðari meðferð með pegfilgrastimi (sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi, geta komið fram hjá sjúklingum sem fá pegfilgrastim (sjaldgæfar) (sjá kafla 4.4).

Í sjaldgæfum tilvikum ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) hefur verið greint frá háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hjá krabbameinssjúklingum á krabbameinslyfjameðferð eftir gjöf á kyrningavaxtarþætti (G-CSF), sjá kafla 4.4 og kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan.

Miltisstækkun, yfirleitt einkennalaus, er sjaldgæf.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá miltisrofi, þar með talið banvænum tilvikum, eftir gjöf pegfilgrastims (sjá kafla 4.4).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá aukaverkunum á lungu þar með talið millivefslungnabólgu, lungnabjúg, lungnaíferð og lungnatrefjun. Sjaldgæf tilvik hafa leitt til öndunarbilunar eða bráðs andnauðarheilkennis, sem getur verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum sigðfrumukreppu hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðfrumusjúkdóm (sjaldgæfar hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar í töflunni hér að neðan lýsa aukaverkunum úr klínískum rannsóknum og eftir aukaverkanatilkygningar. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Mergmisþroski ¹ Brátt kyrningahvítblæði ¹	
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð ¹ Hvítfrumnafjölgun ¹	Sigðfrumublóðleysi með sigðfrumukreppu ² Miltisstækkun ² Miltisrof ²	
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð Bráðaofnæmi	
Efnaskipti og næring			Aukin þvagsýra	
Taugakerfi	Höfuðverkur ¹			
Æðar			Háræðalekaheilkenni ¹	Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Brátt andnauðarheilkenni ² Aukaverkanir á lungu (millivefslungnabólga, lungnabjúgur, lungnaíferð og lungnatrefjun) Blóðhósti	Lungnablæðing
Meltingarfæri	Ógleði ¹			
Húð og undirhúð			Sweets heilkenni (bráð húðsött (acute febrile neutrophilic dermatosis)) ^{1,2} Æðabólga í húð ^{1,2}	Stevens-Johnson heilkenni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Stoðkerfi og stoðvefur	Beinverkir	Verkir í stoðkerfi (vöðvaþrautir, liðverkir, verkir í útlimum, bakverkir, stoðkerfisverkir, verkur í hálsi)		
Nýru og þvagsfæri			Nýrnahnoðrabólga ²	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkur á stungustað ¹ Brjóstverkur ótengdur hjarta	Viðbrögð á stungustað ²	
Rannsóknandiúrstoður			Aukning laktatdehydrogenasa og alkalísks fosfatasa ¹ Tímabundin aukning ALT eða AST úr lifrarprófum ¹	

¹ Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan.

² Þessi aukaverkun var skilgreind við lyfjagát eftir markaðssetningu en kom ekki fram í slembuðum klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum. Tíðnin var metin út frá tölfræðilegum útreikningum byggðum á 1.576 sjúklingum sem fengu pegfilgrastim í níu slembuðum klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum Sweets heilkennis þó svo undirliggjandi illkynja blóðsjúkdómar geti í sumum tilvikum átt hlut að máli.

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem fengu pegfilgrastim. Verkunarháttur æðabólgu hjá sjúklingum sem fá pegfilgrastim er ekki þekktur.

Viðbrögð á stungustað, þar með talið roði á stungustað (sjaldgæfar) sem og verkur á stungustað (algengar) hafa komið fyrir við upphafsmeðferð eða síðari meðferð með pegfilgrastimi.

Greint hefur verið frá algengum tilvikum hvítkornafjölgunar (fjöldi hvítra blóðkorna > 100 × 10⁹/l) (sjá kafla 4.4).

Afturkræf, væg til í meðallagi mikil aukning þvagsýru og alkalísks fosfatasa, án nokkurra klínískra áhrifa, var sjaldgæf; afturkræf, væg til í meðallagi mikil aukning laktatdehydrogenasa, án nokkurra klínískra áhrifa, var sjaldgæf hjá sjúklingum sem fengu pegfilgrastim í kjölfar frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar.

Mjög algengt var að ógleði og höfuðverkur kæmi fram hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð.

Hækkuð gildi alanin aminotransferasa (ALAT) eða aspartat aminotransferasa (ASAT) hafa sjaldan komið fram á prófum á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem hafa fengið pegfilgrastim í kjölfar

frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar. Þessar hækkanir eru tímabundnar og gildin fara aftur niður í upphafsgildi.

Í faraldsfræðilegri rannsókn á sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein hefur sést aukin hætta á mergmisþroska/brátt kyrningahvítblæði eftir meðferð með Ziextenzo ásamt krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá algengum tilvikum blóðflagnafæðar.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kyrningavaxtaþáttar (G-CSF). Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðfrumuskiljun (sjá kafla 4.4).

Börn

Reynsla hjá börnum er takmörkuð. Greint hefur verið frá hærri tíðni alvarlegra aukaverkana hjá ungum börnum á aldrinum 0-5 ára (92%) samanborið við eldri börn á aldrinum 6-11 ára (80%) og 12-21 árs (67%) og fullorðna. Algengasta aukaverkunin sem greint var frá var beinverkir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Takmörkuðum fjölda heilbrigðra sjálfboðaliða og sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð hefur verið gefinn stakur 300 míkrog/kg skammtur undir húð án alvarlegra aukaverkana. Aukaverkanirnar voru svipaðar og hjá þeim sem fengu lægri skammta af pegfilgrastimi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA13

Ziextenzo er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Kyrningavaxtarþáttur manna (human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)) er sykurprótein sem stjórnar nýmyndun og losun daufkyrninga (neutrophils) úr beinmerg. Pegfilgrastim er samgilt bundin samtenging (covalent conjugate) G-CSF manna (r-metHuG-CSF), sem framleitt er með samrunaerfðatekni og einnar 20 kd pólýetýlenglykól (PEG) sameindar. Pegfilgrastim er filgrastim með forðaverkun sem skýrist af minnkaðri nýrnaúthreinsun.

Sýnt hefur verið fram á að pegfilgrastim og filgrastim hafa samskonar verkunarmáta sem veldur umtalsverðri fjölgun daufkyrninga í blóði (marked increase in peripheral blood neutrophil counts) innan 24 klst., samtímis því sem fjölgun einkyrninga (monocytes) og/eða eitilfrumna (lymphocytes) er í lágmarki. Líkt og á við um filgrastim gildir um daufkyrninga (neutrophils), sem myndast fyrir tilstilli pegfilgrastims, að þeir hafa eðlilega eða aukna verkun, sem sýnt hefur verið fram á í prófunum fyrir efnasækni og átfrumustarfsemi. Svo sem við á um aðra blóðmyndandi vaxtarþætti hefur G-CSF *in vitro* sýnt örvandi verkun á innanþekjufrumur (endothelial cells) í mönnum. *In vitro* getur G-CSF örvað vöxt mergfrumna (myeloid cells), þar á meðal illkynja frumna og svipaðra áhrifa kann að verða vart *in vitro* hvað varðar sumar frumur aðrar en mergfrumur (non-myeloid).

Í tveimur slembuðum, tvíblindum, lykilrannsóknum hjá sjúklingum með áhættumikið brjóstakrabbamein á stigi II-IV, í mergbælandi krabbameinslyfjameðferð með doxorubicini og docetaxeli, dró einn skammtur af pegfilgrastimi, í hverjum meðferðarkafla, úr því hve lengi daufkyrningafæð varði og úr tíðni daufkyrningafæðar með hita, með svipuðum hætti og eftir daglega gjöf filgrastims (miðgildi: 11 daglegar lyfjagjafir). Greint hefur verið frá því að þegar ekki er veitt meðferð með vaxtarþætti leiði fyrrnefnd lyfjameðferð til 4. stigs daufkyrningafæðar sem vari að meðaltali 5 til 7 daga og til 30-40% tíðni daufkyrningafæðar með hita. Í einni rannsókn ($n = 157$), þar sem notaður var fastur 6 mg skammtar af pegfilgrastimi, varði 4. stigs daufkyrningafæð að meðaltali í 1,8 daga hjá hópnum sem fékk pegfilgrastim, samanborið við 1,6 daga hjá hópnum sem fékk filgrastim (mismunur 0,23 dagar, 95% CI -0,15, 0,63). Í allri rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar með hita 13% hjá hópnum sem fékk pegfilgrastim samanborið við 20% hjá hópnum sem fékk filgrastim (mismunur 7%, 95% CI -19%, 5%). Í annarri rannsókn ($n = 310$), þar sem notaður var skammtur sem miðaðist við líkamspýngd (100 míkróg/kg), varði 4. stigs daufkyrningafæð að meðaltali í 1,7 daga hjá hópnum sem fékk pegfilgrastim, samanborið við 1,8 daga hjá hópnum sem fékk filgrastim (mismunur 0,03 dagar, 95% CI -0,36, 0,30). Heildartíðni daufkyrningafæðar með hita var 9% hjá sjúklingum sem fengu pegfilgrastim og 18% hjá sjúklingum sem fengu filgrastim (mismunur 9%, 95% CI -16,8%, -1,1%).

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein, var lagt mat á áhrif pegfilgrastims á tíðni daufkyrningafæðar með hita, í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar sem hefur í för með sér 10-20% tíðni daufkyrningafæðar með hita (docetaxel 100 mg/m² á 3 vikna fresti í 4 meðferðarköflum). Níu hundruð tuttugu og átta sjúklingum var með slembivali skipt í hópa sem fengu stakan skammt af annaðhvort pegfilgrastimi eða lyfleysu um 24 klst. (á degi 2) eftir krabbameinslyfjameðferð í hverjum meðferðarkafla. Tíðni daufkyrningafæðar með hita var minni hjá sjúklingum sem með slembivali fengu pegfilgrastim, en hjá þeim sem fengu lyfleysu (1% samanborið við 17%, $p < 0,001$). Tíðni innlagðar á sjúkrahús og notkun sýklalyfja í bláæð í tengslum við klíniska greiningu á daufkyrningafæð með hita, var minni hjá hópnum sem fékk pegfilgrastim en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (1% samanborið við 14%, $p < 0,001$; og 2% samanborið við 10%, $p < 0,001$).

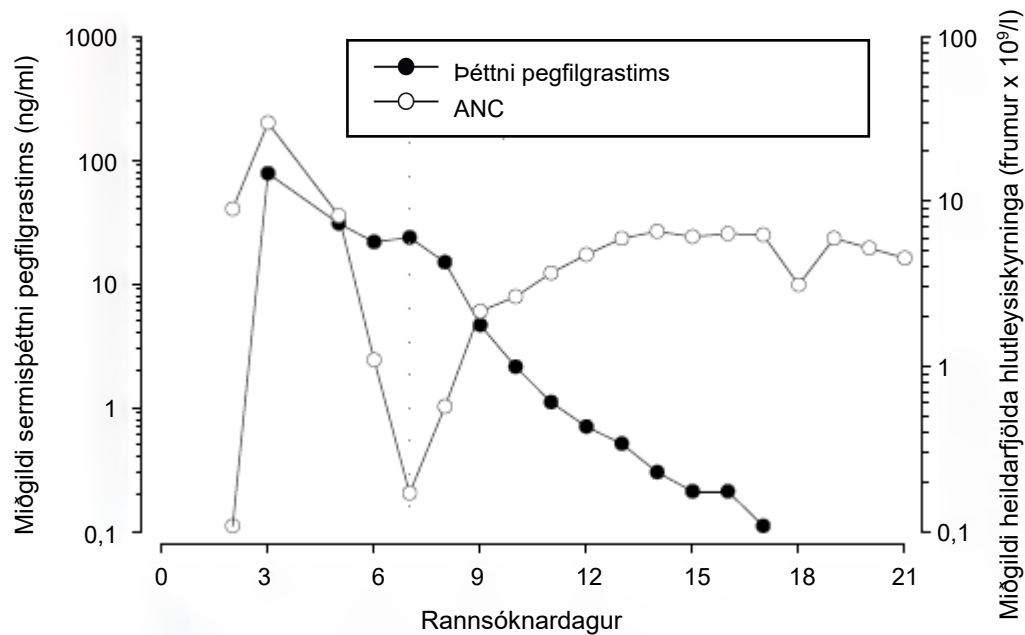
Í lítilli ($n = 83$), II stigs, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð við nýgreindu (*de novo*) bráðu kyrningahvítblæði var pegfilgrastim (stakur 6 mg skammtur) borið saman við filgrastim sem gefið var í upphafi krabbameinslyfjameðferðarinnar. Miðgildi tíma að bata hvað varðar alvarlega daufkyrningafæð var metið vera 22 dagar í báðum meðferðarhópnum. Áhrif til lengri tíma litið voru ekki rannsökuð (sjá kafla 4.4).

Í II. stigs ($n = 37$), fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn hjá börnum með sarkmein sem fengu 100 míkróg/kg pegfilgrastim í kjölfar fyrstu meðferðarlotu með krabbameinslyfjunum vincristini, doxorubicini og cyclophosphamidi (VAdriaC/IE) var greint frá að alvarleg daufkyrningafæð (daufkyrningar $< 0,5 \times 10^9/l$) stóð lengur yfir hjá ungum börnum á aldrinum 0-5 ára (8,9 dagar) samanborið við eldri börn á aldrinum 6-11 ára (6 dagar) og 12-21 árs (3,7 dagar) og fullorðna. Auk þess var greint frá hærri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá ungum börnum á aldrinum 0-5 ára (75%) samanborið við eldri börn á aldrinum 6-11 ára (70%) og 12-21 árs (33%) og fullorðna (sjá kafla 4.8 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf staks skammts af pegfilgrastimi undir húð næst hámarksþéttni pegfilgrastims í sermi eftir 16 til 120 klst. og þéttni pegfilgrastims í sermi helst þann tíma sem daufkyrningafæð (neutropenia) varir í kjölfar mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Brotthvarf pegfilgrastims er ólínulegt með tilliti til skammts; sermisúthreinsun pegfilgrastims minnkar með stækkandi skammti. Brotthvarf pegfilgrastims virðist einkum eiga sér stað með úthreinsun sem verður fyrir milligöngu daufkyrninga og mettast við stóra skammta. Úthreinsunin lýtur þannig eigin stjórn (self-regulating) og í samræmi við það fellur sermisþéttni pegfilgrastims hratt þegar gildi daufkyrninga verða eðlileg (neutrophil recovery) (sjá mynd 1).

Mynd 1. Ferlar miðgildis sermispéttni pegfilgrastims og heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count (ANC)) hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð, eftir inndælingu eins 6 mg skammts



Vegna þess að úthreinsun verður fyrir tilstilli daufkyrninga (neutrophils) er ekki við því búist að skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf pegfilgrastims. Í opinni stakskammta rannsókn (n = 31) var sýnt fram á að mismunandi stig nýrnasjúkdóms, þar með talinn nýrnasjúkdómur á lokastigi, hafði engin áhrif á lyfjahvörf pegfilgrastims.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf hjá öldruðum (> 65 ára) séu svipuð og hjá fullorðnum.

Börn

Lyfjahvörf pegfilgrastims voru rannsökuð hjá 37 börnum með sarkmein sem fengu 100 míkróg/kg af pegfilgrastimi eftir að hafa lokið lyfjameðferð með VAdriaC/IE. Meðalútsetning fyrir pegfilgrastimi (AUC) (\pm staðalfrávik) var hærri hjá yngsta aldurshópnum (0-5 ára) ($47,9 \pm 22,5$ míkróg·klst./ml) heldur en hjá eldri börnum á aldrinum 6-11 ára ($22,0 \pm 13,1$ míkróg·klst./ml) og 12-21 árs ($29,3 \pm 23,2$ míkróg·klst./ml) (sjá kafla 5.1). Að undanskildum yngsta aldurshópnum (0-5 ára) virtist meðal AUC hjá börnum vera svipað og hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein á áhættustigi II-IV sem fengu 100 míkróg/kg pegfilgrastim eftir að hafa lokið meðferð með doxorubicini/docetaxel (sjá kafla 4.8 og 5.1).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta leiddu í ljós þau lyfjafræðilegu áhrif sem við var búist; fjölgun hvítkorna, ofvöxt mergfrumna í beinmerg, blóðmyndun utan mergs og miltisstækkun.

Engra aukaverkana varð vart hjá afkvæmum unगाfullra rotta sem fengu pegfilgrastim undir húð, en hjá kaninum hefur verið sýnt fram á að pegfilgrastim hefur eiturverkanir á fósturvísu/fóstur (fósturvísislát) við uppsafnaða skammta u.þ.b. fjórfaldan ráðlagðan skammt fyrir menn, sem komu ekki fram þegar unगाfullar kanínur fengu ráðlagðan skammt fyrir menn. Í rannsóknum á rottum var sýnt fram á að pegfilgrastim getur farið yfir fylgju. Rannsóknir á rottum gáfu til kynna að gjöf pegfilgrastims undir húð hafði ekki áhrif á hæfni til æxlunar, frjósemi, tíðarhring, daga á milli þörunar og mökunar og lifunar í legi. Mikilvægi þessa fyrir menn er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísediksýra
Sorbitól (E 420)
Pólýsorbat 20
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lyfinu saman við önnur lyf, sér í lagi má ekki blanda lyfinu saman við natríumklóríðlausnir.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Ziextenzo má vera í stofuhita (mest 35°C) í mest eina 120 klst. lotu. Farga á Ziextenzo sem verið hefur í stofuhita í meira en 120 klst.

Má ekki frjósa. Geymsluþol Ziextenzo skerðist ekki þótt það sé fyrir slysi geymt einu sinni fyrir neðan frostmark í mest 24 klst.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta (gler af gerð I) með gúmmístimpiltappa (brómóbútýlgúmmí, án latex), stimpilstöng, nál (29G) úr ryðfríu stáli og gúmmínálarhettu (teygjanleg mjúkpplast fjölliða, án latex) með sjálfvirkri nálarvörn.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,6 ml af stungulyfi, lausn.
Pakkning með einni áfylltri sprautu sem er í þynnupakkningu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir notkun á að skoða Ziextenzo lausn með tilliti til sýnilegra agna. Ekki má gefa lausnina með inndælingu nema hún sé tær og litlaus til gulleit.

Ef lyfið er hrist óhóflega getur það valdið samloðun pegfilgrastims og gert það líffræðilega óvirkt.

Látið áfylltu sprautuna ná stofuhita í 15-30 mínútur áður en sprautan er notuð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1327/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. <FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG >FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

LEK Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska Cesta 27
1234 Menges
Slóvenia

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sandoz GmbH
Schaftebau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Ziextenzo 6 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
pegfilgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 6 mg pegfilgrastim í 0,6 ml (10 mg/ml) af stungulyfi, lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: ísediksýra, sorbitól (E 420), pólýsorbat 20, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá
ítarlegri upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta með sjálfvirkri nálarvörn sem inniheldur 0,6 ml stungulyf, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Mikilvægt: Lesið fylgiseðilinn áður en áfyllta sprautan er meðhöndluð.

Einnota.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Forðist að hrista lyfið harkalega.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1327/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ziextenzo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Ziextenzo 6 mg stungulyf
pegfilgrastim

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

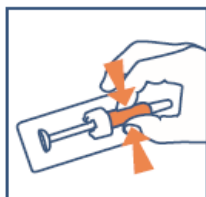
EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

s.c.



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ziextenzo 6 mg stungulyf
pegfilgrastim
s.c.

2. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ziextenzo 6 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu pegfilgrastim

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ziextenzo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ziextenzo
3. Hvernig nota á Ziextenzo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ziextenzo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ziextenzo og við hverju það er notað

Ziextenzo inniheldur virka efnið pegfilgrastim. Pegfilgrastim er prótein sem framleitt er með líftækni í bakteríu sem nefnist *E. coli*. Það tilheyrir flokki próteina sem nefnast cytokin og er mjög líkt náttúrulegu próteini (kyrningavaxtarþætti) sem myndast í líkamanum.

Ziextenzo er notað til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð (fá hvít blóðkorn) varir og fækka tilvikum daufkyrningafæðar með hita (fá hvít blóðkorn og hækkaður líkamshiti) en frumuskemmandi krabbameinslyf (lyf sem eyða frumum í hröðum vexti) geta valdið slíku. Hvítu blóðkornin eru mikilvæg, því þau verja líkamann gegn sýkingu. Þessi blóðkorn eru mjög næm fyrir verkun krabbameinslyfja sem geta leitt til fækkunar blóðkornanna í líkamanum. Fækki hvítum blóðkornum mjög mikið kann að vera að of fá hvít blóðkorn verði eftir til að verja líkamann gegn bakteríum og þar með getur hætta á sýkingum aukist.

Læknirinn hefur ákveðið notkun Ziextenzo til að hvetja beinmerginn (sá hluti beina þar sem blóðkorn myndast) til að mynda fleiri hvít blóðkorn sem verja líkamann gegn sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Ziextenzo

Ekki má nota Ziextenzo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pegfilgrastimi, filgrastimi, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sem talin eru upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Ziextenzo er notað:

- ef þú færð ofnæmisviðbrögð, þar með talið máttleysi, lækkaður blóðþrýstingur, öndunarerfiðleikar, þroti í andliti (bráðaofnæmi), roði og andlitsroði, húðútbrot og upphleypit húðsvæði með kláða.
- ef þú færð hósta, hita og öndunarörðugleika. Þetta geta verið einkenni bráðs andnaðarheilkennis (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)).
- ef þú ert með eina eða fleiri eftirfarandi aukaverkana:
 - bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinningÞetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist háræðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann. Sjá kafla 4.
- ef þú færð verki í vinstri og efri hluta kviðar eða verki efst í öxl. Þetta geta verið einkenni um vandamál í milta (miltisstækkun).
- ef þú hefur nýlega fengið alvarlega sýkingu í lungun (lungnabólgu), vökva í lungun (lungnabjúgur), bólgu í lungun (millivefslungnasjúkdómur) eða óeðlilega röntgenmynd af brjóstakassa (íferð í lungum).
- ef þú veist um einhverjar breytingar á fjölda blóðfrumna (t.d. fjölgun hvítra blóðkorna eða blóðleysi) eða fækkun blóðflagna, sem dregur úr storknunargetu blóðsins (blóðflagnafæð). Læknirinn gæti viljað fylgjast nánar með þér.
- ef þú ert með sigðkornablóðleysi. Læknirinn gæti viljað fylgjast nánar með þér.
- ef þú ert sjúklingur með brjósta- eða lungnakrabbamein getur Ziextenzo ásamt krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð aukið hættu á að þú fáið forkrabbameinsblóðsjúkdóm sem kallast mergmisþroski (MDS) eða blóðkrabbamein sem kallast brátt kyrningahvítblæði (AML). Einkenni geta meðal annars verið þreyta, hiti og mar eða blæðing sem kemur auðveldlega fram.
- ef þú færð skyndileg einkenni ofnæmis svo sem útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bjúg í andliti, vörum, tungu eða öðrum hlutum líkamans, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleika gætu þetta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða.
- ef þú hefur einkenni ósæðarbólgu (bólgu í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Læknirinn mun reglulega rannsaka blóð og þvag hjá þér þar sem pegfilgrastim getur skaðað örlitlar síur í nýrunum (nýrnaöðrabólga).

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (Stevens-Johnson heilkenni) við notkun Ziextenzo. Hættu að nota Ziextenzo og leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef þú tekur eftir einhverjum af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

Þú skalt ræða við lækinn um hættuna á því að þú fáið krabbamein í blóðið. Ef þú færð eða ert líkleg(ur) til að fá krabbamein í blóðið, skaltu ekki nota Ziextenzo nema læknirinn gefi fyrirmæli um það.

Engin svörun við pegfilgrastimi

Ef engin svörun við pegfilgrastimi kemur fram eða ef illa gengur að viðhalda svörun með pegfilgrastim meðferð mun læknirinn leita ástæðunnar þar á meðal hvort myndast hafi mótefni sem vega upp á móti virkni pegfilgrastims.

Notkun annarra lyfja samhliða Ziextenzo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð. Notkun pegfilgrastims hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú:

- ert þunguð,
- heldur að þú sért þunguð, eða
- hyggst verða þunguð.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Ziextenzo stendur skaltu segja læknum frá því.

Hætta verður brjóstagjöf þann tíma sem Ziextenzo er notað nema lækinn ákveði annað.

Akstur og notkun véla

Ziextenzo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ziextenzo inniheldur sorbitól (E 420) og natríum.

Lyfið inniheldur 30 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 50 mg/ml.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 6 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ziextenzo

Ziextenzo er ætlað fullorðnum sem eru 18 ára eða eldri.

Notið Ziextenzo alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegur skammtur er ein inndæling 6 mg undir húð og gefa á inndælinguna a.m.k 24 klst. eftir síðasta skammt krabbameinslyfs, í lok hvers meðferðarkafla.

Ef þú annast sjálf/-ur inndælingu Ziextenzo

Lækinn gæti talið heppilegast að þú annist sjálf/-ur inndælingu Ziextenzo. Lækinn eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvernig á að sprauta sig. Ekki reyna að sprauta þig ef þú hefur ekki fengið þjálfun.

Leiðbeiningar um hvernig standa á að inndælingu Ziextenzo er að finna í lok fylgiseðilsins.

Ekki má hrista Ziextenzo kröftuglega því slíkt getur haft áhrif á virkni lyfsins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notað er meira af Ziextenzo en til er ætlast skal hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota Ziextenzo

Ef þú sérð sjálf/sjálfur um inndælinguna og skammtur af Ziextenzo gleymist skal hafa samband við lækinn og ræða við hann um það hvenær gefa á næsta skammt með inndælingu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn tafarlaust vita ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:

- bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þetta gætu verið einkenni sjaldgæfs (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) ástands sem nefnist háráðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausar læknishjálpar.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- beinverkir. Læknirinn mun ráðleggja hvað nota skuli til að slá á verkina.
- ógleði og höfuðverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sársauki á stungustað.
- almennir verkir og sársauki í liðum og vöðvum.
- breytingar á blóðgildum geta komið fram en þær munu greinast við reglulegar blóðrannsóknir. Hvítum blóðkornum getur fjölgað í skamman tíma. Blóðflögum getur fækkað og það getur leitt til þess að fram komi mar.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmislík viðbrögð, þar með talið roði og andlitsroði, húðútbrot og upphleypt svæði með kláða.
- alvarleg ofnæmisviðbrögð þar með talið bráðafnæmi (máttleysi, lækkaður blóðþrýstingur, öndunarerfiðleikar, þroti í andliti).
- miltisstækkun.
- miltisrof. Sum tilvik miltisrofs voru banvæn. Mikilvægt er að segja lækninum strax frá því ef fram kemur verkur í efri og vinstri hluta kviðar eða í vinstri öxl, því vera má að slíkt tengist vandamálum í milta.
- öndunarerfiðleikar. Segið lækninum frá því ef fram kemur hósti, hiti og öndunarerfiðleikar.
- Sweets heilkenni (plómulitaðar, upphleyptar og sársaukafullar meinsemdir á útlimum og stundum í andliti og á hálsi, með hita) hefur komið en aðrir þættir geta átt þar hlut að máli.
- æðabólga í húð.
- skemmdir á örliðum síum í nýrunum (nýrnahnoðrabólga).
- roði á stungustað.
- blóðhósti.
- blóðsjúkdómar (mergmisþroski [MDS] eða brátt kyningahvítblæði [AML]).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.
- lungnablæðing.
- Stevens-Johnson heilkenni sem getur komið fram sem rauðleitir hringlaga blettir á bolnum gjarnan með blóðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, kynfærum og augum sem geta komið eftir hita eða flensulík einkenni. Hætta skal notkun Ziextenzo ef þessi einkenni koma fram og hafa tafarlaust samband við lækninn eða leita læknisaðstoðar. Sjá kafla 2.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ziextenzo

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Taka má Ziextenzo úr kæli og geyma það við stofuhita (mest 35°C) í mest 120 klst. Þegar sprauta hefur verið tekin úr kæli og hún náð stofuhita (mest 35°C) verður annaðhvort að nota hana innan 120 klst. eða farga henni.

Má ekki frjósa. Nota má Ziextenzo sem hefur frosið fyrir slysi í mest 24 klst. einu sinni.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða í henni eru agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ziextenzo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pegfilgrastim. Hver áfyllt sprauta inniheldur pegfilgrastim 6 mg í 0,6 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra, sorbitól (E 420), pólýsorbat 20, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf Sjá kafla 2 „Ziextenzo inniheldur sorbitól (E 420) og natríum“.

Lýsing á útliti Ziextenzo og pakkningastærðir

Ziextenzo er tært, litlaust til gulleitt stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (6 mg/0,6 ml).

Í hverri pakkningu er 1 áfyllt sprauta úr gleri með gúmmístimpiltappa (brómóbútýlgúmmí, án latex), stimpilstöng, áfastri nál (29G) úr ryðfríu stáli og nálarhettu (teygjanleg mjúkplast fjölliða, án latex). Sprauturnar eru með sjálfvirkri nálarvörn.

Markaðsleyfishafi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

Framleiðandi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

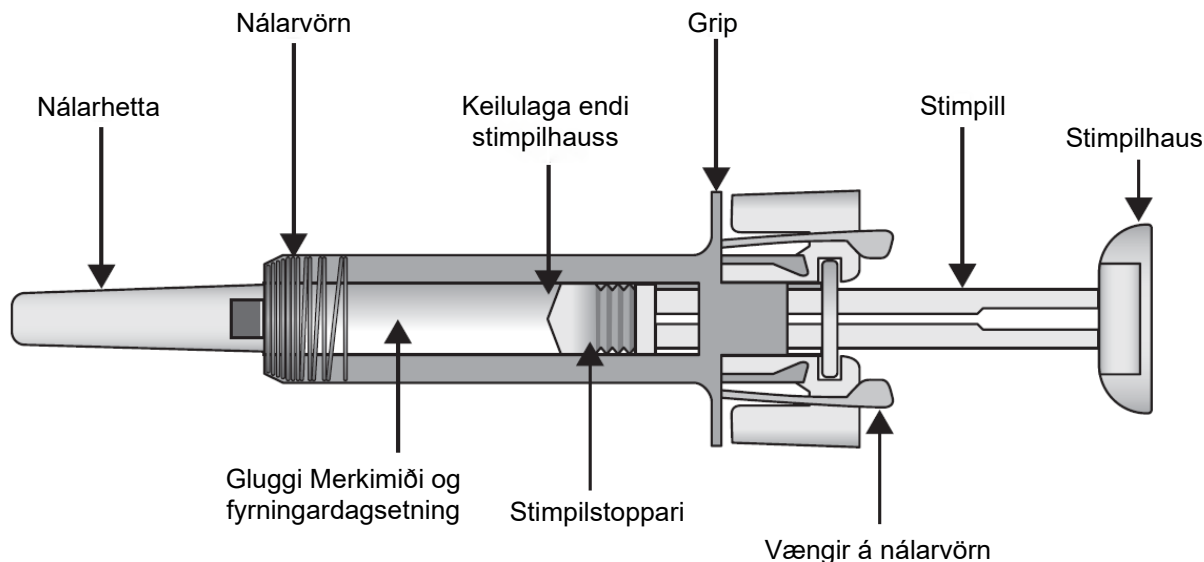
Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Leiðbeiningar um hvernig á að nota Ziextenzo áfyllta sprautu með nálarvörn

Til að að koma í veg fyrir hugsanlegar sýkingar og til að tryggja rétta notkun lyfsins er mikilvægt að þú fylgir þessum leiðbeiningum.

Lestu ALLAR leiðbeiningarnar áður en þú sprautar þig. Mikilvægt er að enginn reyni að sprauta sig án þess að hafa fengið sérstaka þjálfun hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi. Askjan inniheldur áfylltu sprautuna sérstaklega innpakkaða í plastþynnu.

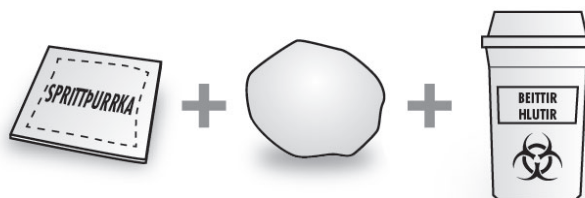
Ziextenzo áfyllta sprauta með nálarvörn



Þegar búið er að dæla lyfinu inn virkjast nálarvörnin og hylur nálinu. Nálarvörninni er ætlað að vernda heilbrigðisstarfsmenn, umönnunaraðila og sjúklinga fyrir því að stinga sig óvart með nálinni eftir að inndælingu er lokið.

Þú þarft auk þess fyrir inndælinguna:

- Sprittþurrku.
- Bómullarhnoðra eða grisju.
- Ílát fyrir oddhvassa hluti.



Mikilvægar öryggisupplýsingar

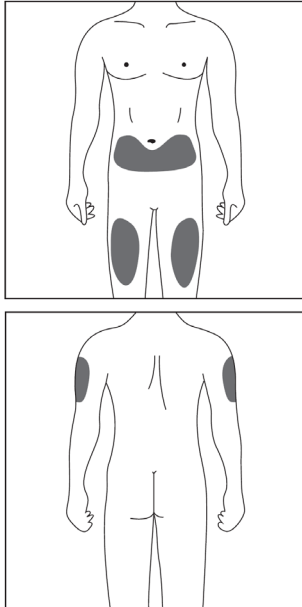
Geymið áfylltu sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

1. Opnið ekki öskjuna fyrr en nota á áfylltu sprautuna.
2. Notið ekki áfylltu sprautuna ef innsiglið á þynnunni er rofið, þar sem það getur verið að það sé ekki öruggt.
3. Notið ekki áfylltu sprautuna ef það er vökvi í þynnunni. Notið ekki áfylltu sprautuna ef nálarhettuna vantar eða hún er ekki tryggilega áföst. Við slíkar aðstæður skal skila allri lyfjapakningunni í apótek.
4. Skiljið áfylltu sprautuna aldrei eftir án eftirlits þar sem aðrir gætu átt við hana.
5. Hristið ekki áfylltu sprautuna.
6. Gætið þess að snerta ekki vængina á nálarvörninni fyrir notkun. Með því að snerta þá getur verið að nálarvörnin sé virkjuð of snemma.
7. Fjarlægjið nálarhettuna aðeins rétt áður en inndælingin er hafin.
8. Ekki má nota áfylltu sprautuna aftur. Fargið notuðu sprautunni strax eftir notkun í nálabox.

Geymsla Ziextenzo áfylltu sprautunnar

1. Geymið áfylltu sprautuna í þynnunni í öskjunni til varnar gegn ljósi.
2. Geymið í kæli við 2°C til 8°C. **Má ekki frjósa.**
3. Fyrir notkun skal taka áfylltu sprautuna úr kælinum og láta Ziextenzo ná stofuhita (að hámarki 35°C) í u.þ.b. 15-30 mínútur.
4. **Ekki má nota** áfylltu sprautuna eftir fyrningardagsetninguna sem kemur fram á öskjunni eða á merkimiða sprautunnar. Ef komið er fram yfir dagsetninguna skal skila allri pakkningunni í apótek.

Stungustaðurinn



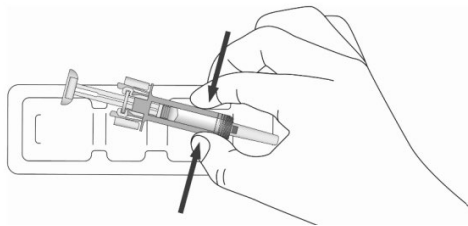
Stungustaðurinn er staðurinn á líkamanum þar sem þú ætlar að nota áfylltu sprautuna.

- Ráðlagður staður er á framanverðu læri. Einnig má nota neðri kvið, en **ekki** á 5 sentímetra svæði í kringum naflann.
- Veldu nýjan stað í hvert sinn sem þú sprautar þig.
- Ekki gefa inndælingu á húðsvæði sem eru viðkvæm, marín, rauð eða hörð. Forðist svæði með örum eða húðsliti.

Ef umönnunaraðili gefur þér inndælinguna má einnig nota utanverða upphandleggi.

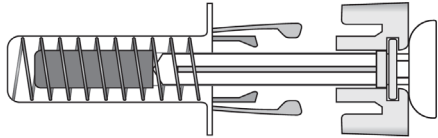
Undirbúningur Ziextenzo áfylltu sprautunnar fyrir notkun

1. Takið öskjuna sem inniheldur áfylltu sprautuna í þynnu úr kælinum og látið hana vera **óopnaða** í u.þ.b. 15-30 mínútur þar til hún hefur náð stofuhita.
2. Þegar komið er að því að nota áfylltu sprautuna skal opna þynnuna og þvo hendur vandlega með sápu og vatni.
3. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku.
4. Takið áfylltu sprautuna úr þynnunni með því að halda um miðju hennar eins og sýnt er hér fyrir neðan. Takið ekki í stimpilstöngina. Takið ekki í nálarhettuna.



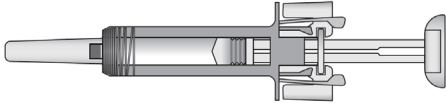
5. Gangið úr skugga um að glæra nálarvörnin úr plasti sé yfir bolnum á glersprautunni. Ef glæra nálarvörnin er yfir nálarhettunni (eins og sýnt er hér fyrir neðan) hefur nálarvörn sprautunnar verið virkjuð, **EKKI MÁ** nota þessa sprautu og taka þarf nýja sprautu. Myndin hér fyrir neðan sýnir sprautu sem er tilbúin til notkunar.
6. Skoðið áfylltu sprautuna. Vökvinn á að vera glær. Liturinn getur verið frá því að vera litlaus til gulleitur. Það getur verið lítil loftbóla í vökvanum. Það er eðlilegt. **Ekki má nota** áfylltu sprautuna ef einhverjar aðrar agnir og/eða litabreytingar eru sjáanlegar.
7. **Ekki má nota** sprautuna ef hún er brotin eða virkjuð. Skilið Ziextenzo áfylltu sprautunni og pakkningunni í apótek.

Búnaður VIRKJAÐUR – MÁ EKKI NOTA



Í þessari stöðu er nálarvörnin VIRKJUÐ – EKKI MÁ NOTA áfylltu sprautuna

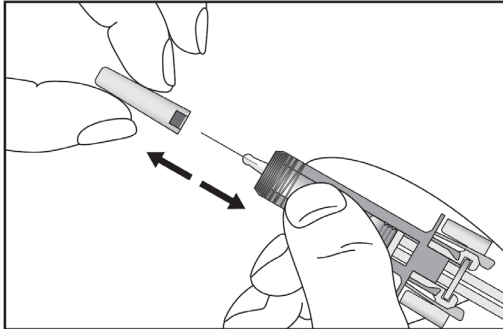
Búnaður TILBÚINN TIL NOTKUNAR



Í þessari stöðu er nálarvörnin EKKI VIRKJUÐ og áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar

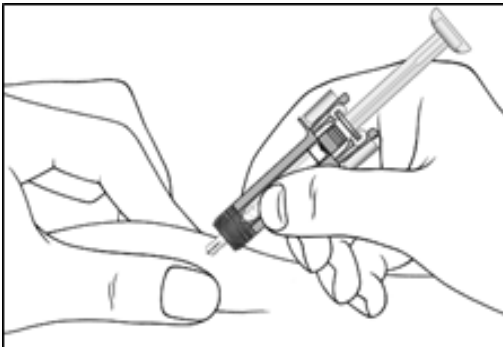
Hvernig á að nota Ziextenzo áfylltu sprautuna

1



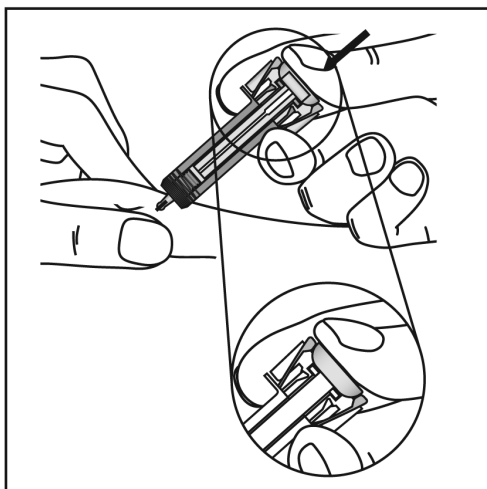
Togið nálarhettuna gætilega beint af. Fargið nálarhettunni. Það getur verið dropi af vökva á enda nálarinnar. Það er eðlilegt.

2



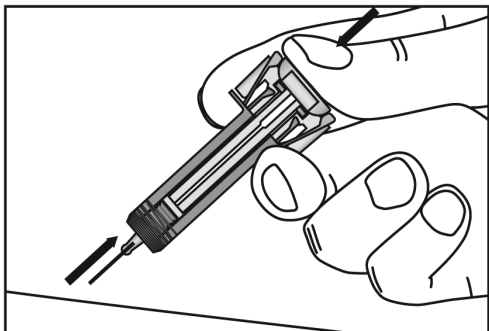
Klípið varlega í húðina á stungustaðnum og stingið nálinni inn eins og sýnt er. Þrýstið nálinni alla leið til að tryggja að allt lyfið sé gefið.

3



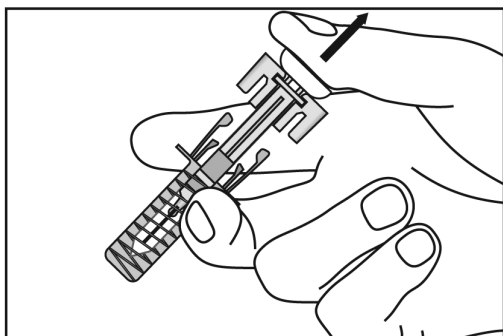
Haldið áfylltu sprautunni eins og sýnt er, þrýstið **hægt** á stimpilinn **eins langt og hann kemst** þannig að stimpilhausinn sé alveg á milli vængja nálarvarnarinnar. Haldið stimplinum að fullu niðri á meðan sprautunni er haldið á sínum stað í 5 sekúndur.

4



Haldið stimplinum að fullu inni á meðan nálin er dregin beint út úr stungustaðnum og út úr húðinni.

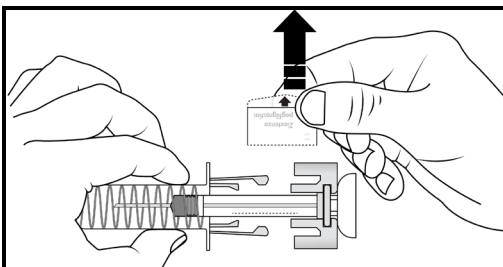
5



Sleppið stimplinum hægt og leyfið nálarvörninni að hylja nálina sjálfvirk.

Það getur verið svolítið blóð á stungustaðnum. Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn og halda við hann í 10 sekúndur. Ekki má nudda stungustaðinn. Ef nauðsyn krefur má hylja stungustaðinn með plástri.

6



Eingöngu fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Skrá skal með skýrum hætti í sjúkraskýrslu sjúklings, heiti þess sérlyfs sem er notað.

Fjarlægjið og geymið merkimiða áfylltu sprautunnar.

Snúðið stimplinum til þess að færa merkimiðann þannig að hægt sé að fjarlægja hann.

Leiðbeiningar um förgun



Farga skal notaðri sprautunni í nálabox (stunguhelt ílát sem hægt er að loka).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.