

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ziextenzo 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same**.

* Pegfilgrastim je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*, kateri sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG).

** Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml.

Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za podrobnosti glejte poglavje 5.1.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola (E 420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina za injiciranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ziextenzo morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Ziextenzo, ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pegfilgrastim pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo ledvic.

Način uporabe

Zdravilo Ziextenzo se uporablja subkutano. Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (G-CSF) je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloično levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji (glejte poglavje 5.1). Vendar dolgoročni učinki pegfilgrastima pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbudi rast mieloičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, s kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od AML.

Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni.

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečevanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Neželene reakcije na pljučih

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). V takih primerih je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa minili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi pegfilgrastima so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih ruptur vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato moramo skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo ruptur vranice moramo pomisliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom (glejte poglavje 4.8). Bolnike z rakom dojke in pljučnim rakom spremljajte za znake in simptome MDS/AML.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo pegfilgrastim bolnikom s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, opazimo ga tipično 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in zaradi možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno kontrolirati število belih krvničk. Če

število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže $50 \times 10^9/l$, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki se zdravijo s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem s pegfilgrastimom pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Pegfilgrastima ne dajajte bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnje nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu so na splošno nizke. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Druga opozorila

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili.

Povečana hemopoetična aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe pegfilgrastima s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastima in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antimetabolitov okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pegfilgrastima ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s pegfilgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 6- do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pegfilgrastim nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosto $\geq 1/10$) in mišičnoskeletna bolečina (pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerne stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasno $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Bolnikom, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (občasno) (glejte poglavje 4.4).

Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) so pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljen takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Občasen neželen učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o pljučnih neželenih reakcijah, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali ARDS, ki sta lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih in med spontanim poročanjem. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			mielodisplastični sindrom ¹ akutna mieloična levkemija ¹	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija ¹ levkocitoza ¹	srpastocelična anemija s krizo ² splenomegalija ² ruptura vranice ²	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije anafilaksija	
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline	
Bolezni živčevja	glavobol ¹			
Žilne bolezni			sindrom kapilarne prepustnosti ¹	aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske ² pljučne neželene reakcije (intersticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza) hemoptiza	pljučna hemoragija
Bolezni prebavil	navzea ¹			
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna nevtrofilna febrilna dermatitoza) ^{1,2} kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	mišično-skeletna bolečina (mialgija, artralgija, bolečina v okončini, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu)		
Bolezni sečil			glomerulonefritis ²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja ¹ bolečina v prsih, ki ne izvira od srca	reakcije na mestu injiciranja ²	
Preiskave			zvišanje laktat-dehidrogenaze in alkalne fosfataze ¹ prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST ¹	

¹ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

² Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, niso pa jih opažali v randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih. Kategorija pogostnosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1.576 bolnikih, ki so prejeli pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih Sweetovega sindroma, vendar ima v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovna maligna hematološka bolezen.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasno) kot tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosto).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk > 100 × 10⁹/l) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so dobivali pegfilgrastim po citotoksični kemoterapiji.

Navzeo in glavobole so zelo pogosto opazili pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji dobili pegfilgrastim, pojavila zvišanja jetrnih funkcijskih testov za alanin-aminotransferazo (ALT) ali aspartat-aminotransferazo (AST). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

V epidemiološki študiji pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom so opazili večje tveganje za pojav MDS/AML po zdravljenju z zdravilom Ziextenzo skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepso, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih reakcij (92 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (80 %) in 12 do 21 let (67 %) ter pri odraslih. Najpogosteje poročan neželen učinek je bil bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih reakcij. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejeli nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Kolonije spodbujajoči faktorji; oznaka ATC: L03AA13

Zdravilo Ziextenzo je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila – <http://www.ema.europa.eu>.

Faktor, ki stimulira človeške granulocitne kolonije (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega človeškega G-CSF (r-metHuG-CSF) z eno samo molekulo 20-kd polietilenglikola (PEG). Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu nevtrofilci, ki nastanejo pri odgovoru na pegfilgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje, kot kažejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnicah z visoko tveganim rakom dojke v II. do IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in incidenco febrilne nevtropenije, podobno kot so opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila

dnevni aplikaciji je bila 11). Poročajo, da je ta odmerna shema v odsotnosti podpore s strani ravnega faktorja povzročila nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala 5 do 7 dni, in 30-40-% incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji (n = 157), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dni (razlika 0,23 dneva, 95 % IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 13 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20 % (razlika 7 %, 95 % IZ je -19 %, 5 %). V drugi študiji (n = 310), v kateri so uporabljali za telesno maso popravljen odmerek (100 µg/kg), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dni (razlika 0,03 dneva, 95 % IZ je -0,36, 0,30). Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9 %, 95 % IZ je -16,8 %, -1,1 %).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom dojke so ocenili učinek pegfilgrastima na incidenco febrilne nevtropenije po uporabi takšne sheme kemoterapije, ki je povezana z 10-20-% deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m² vsake 3 tedne za 4 cikle). Devetsto osemindvajset bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placebo, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Incidenca febrilne nevtropenije je bila nižja pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pri tistih, ki so dobivale placebo (1 % v primerjavi s 17 %, p < 0,001). Med prejemnicami pegfilgrastima je bila tudi manjša incidenca hospitalizacij in intravensko uporabljene antiinfektivne terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1 % v primerjavi s 14 %, p < 0,001, ter 2 % v primerjavi z 10 %, p < 0,001).

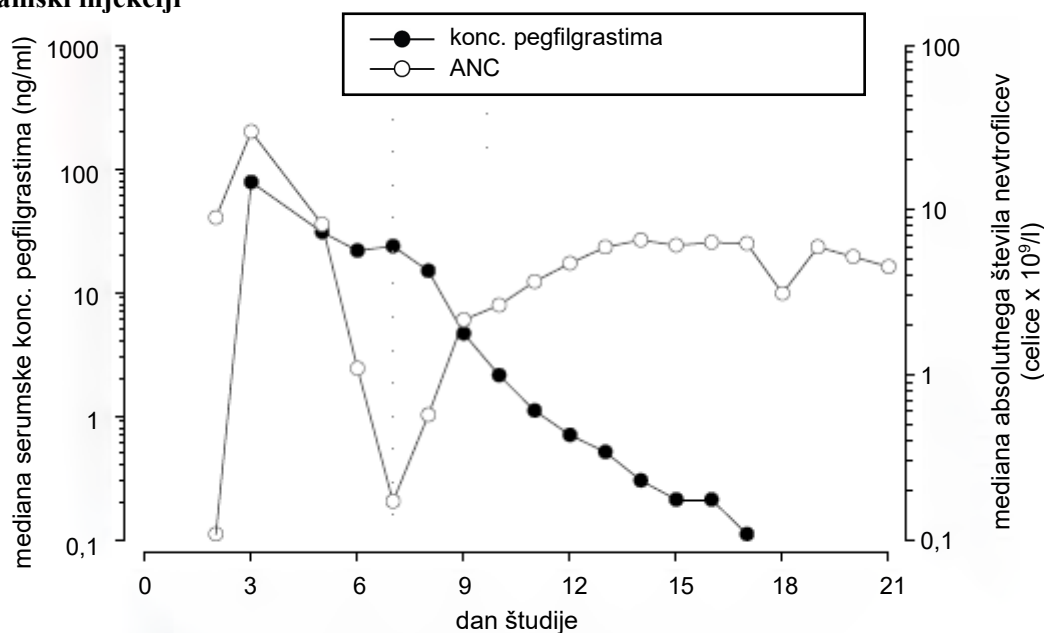
Majhna (n = 83) randomizirana, dvojno slepa študija faze II pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloidne levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkratni odmerek 6 mg) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnega izida niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze II pri pediatričnih bolnikih s sarkomom (n = 37), ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VAdriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci < 0,5 × 10⁹/l) (8,9 dni) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 let (6 dni) in 12 do 21 let (3,7 dni) in pri odraslih. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili večjo incidenco febrilne nevtropenije (75 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (70 %) in 12 do 21 let (33 %) ter pri odraslih (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima iz telesa je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča iz telesa v glavnem z očiščkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očiščka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC - 'absolute neutrophil count') pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po eni sami 6-miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka (n = 31) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših osebah (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE dobili 100 µg/kg pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) (± standardni odklon) večja (47,9 ± 22,5 µg·h/ml) kot med otroci, starimi od 6 do 11 (22,0 ± 13,1 µg·h/ml) in od 12 do 21 let (29,3 ± 23,2 µg·h/ml) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnicah z visoko tveganim rakom dojke v II. do IV. stadiju, ki so dobile 100 µg/kg pegfilgrastima po dokončanju doksorubicina/docetaksela (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kuncih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki so približno 4-krat višji od priporočenega odmerka za človeka, povzroča toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso videli, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. V študijah na podganah so pokazali, da utegne pegfilgrastim prehajati posteljico. Študije na podganah so pokazale, da subkutano dajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ledocetna kislina
sorbitol (E 420)
polisorbat 20
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, predvsem pa ne z raztopinami natrijevega klorida.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Zdravilo Ziextenzo sme biti izpostavljeno sobni temperaturi (do 35 °C) za enkratno obdobje, ki ne sme preseči 120 ur. Zdravilo Ziextenzo, ki je bilo na sobni temperaturi več kot 120 ur, je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Če je zdravilo Ziextenzo pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem za enkratno obdobje, ki ne preseže 24 ur, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z gumijastim batnim zamaškom (brombutilna guma, brez lateksa), batom, nerjavečo jekleno iglo velikosti 29 G in pokrovčkom igle (termoplastičen elastomer, brez lateksa) z avtomatskim ščitnikom igle.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.
Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred uporabo morate raztopino zdravila Ziextenzo pregledati glede vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta.

Zaradi čezmernega stresanja se lahko pegfilgrastim agregira, s čimer postane biološko neaktiven.

Pred uporabo počakajte 15-30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10.
6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1327/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE ALI UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

LEK Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska cesta 27
1234 Mengeš
Slovenija

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Sandoz GmbH
Schafteu
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE ALI UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

1. na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
2. ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Ziextenzo 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml (10 mg/ml) raztopine za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: ledocetna kislina, sorbitol (E 420), polisorbit 20, natrijev hidroksid, voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom igle, ki vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

Za enkratno uporabo.

Za subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1327/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ziextenzo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ziextenzo 6 mg injekcija
pegfilgrastim

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

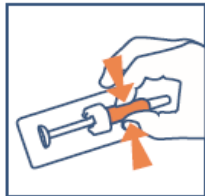
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA BRIZGE**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ziextenzo 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodila za uporabo: Informacije za uporabnika

Ziextenzo 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

pegfilgrastim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko prispevate k temu tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ziextenzo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ziextenzo
3. Kako uporabljati zdravilo Ziextenzo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ziextenzo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ziextenzo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ziextenzo vsebuje učinkovino pegfilgrastim. Zdravilo Pegfilgrastim je beljakovina, biotehnoško pridobljena iz bakterij *E. coli*. Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini, in je zelo podobna naravni beljakovini (granulocitne kolonije spodbujajočemu faktorju), ki nastaja v telesu.

Zdravilo Ziextenzo se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk) in zmanjševanje pojavljanja febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo), ki ju lahko povzroča uporaba citotoksične kemoterapije (zdravila, ki uničujejo hitro rastoče celice). Bele krvničke so pomembne, ker se pomagajo vašemu telesu boriti proti okužbam. Te celice so zelo občutljive za učinke kemoterapije, ki lahko povzroči zmanjšanje števila teh celic v vašem telesu. Če bele krvničke padejo na nizko raven, jih lahko v telesu ne ostane dovolj, da bi se lahko borile proti bakterijam, in nevarnost okužb se bo pri vas zvečala.

Vaš zdravnik vam je predpisal zdravilo Ziextenzo, da bi spodbudilo vaš kostni mozeg (tisti del kosti, ki izdeluje krvničke) k izdelavi več belih krvničk, ki pomagajo vašemu telesu boriti se proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ziextenzo

Ne uporabljajte zdravila Ziextenzo

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ziextenzo se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, otekanjem obraza (anafilaksa), pordelostjo in navali vročine, izpuščajem na koži in predeli kože, ki srbijo.
- če začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in začnete težko dihati. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS).
- se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu. Glejte poglavje 4.
- če začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija).
- če ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate).
- če ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). Zdravnik vas bo morda moral natančneje kontrolirati.
- če imate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo lahko natančneje kontroliral vaše stanje.
- če imate raka dojke ali pljučnega raka, lahko zdravilo Ziextenzo v kombinaciji s kemoterapijo in/ali zdravljenjem z obsevanjem poveča vaše tveganje za predrakavo krvno bolezen, imenovano mielodisplastični sindrom (MDS), ali krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, vročino in nagnjenost k podplutbam ali krvavenju.
- če se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.
- če imate simptome vnetja aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o tem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in urin, kajti pegfilgrastim lahko okvari drobne filtre v ledvicah (povzroči glomerulonefritis).

Ob uporabi zdravila Ziextenzo so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom). Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Ziextenzo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

S svojim zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnega raka. Če se vam bodo pojavili ali je verjetno, da se vam bodo pojavili krvni raki, ne smete uporabljati zdravila Ziextenzo, razen če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na pegfilgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s pegfilgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem, ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Druga zdravila in zdravilo Ziextenzo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Pegfilgrastima pri nosečnicah niso preskusili. Pomembno je, da poveste zdravniku, če:

- ste noseči;
- mislite, da bi lahko bili noseči; ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Ziextenzo zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Če uporabljate zdravilo Ziextenzo, morate prenehati dojit, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ziextenzo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ziextenzo vsebuje sorbitol (E 420) in natrij

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Ziextenzo

Zdravilo Ziextenzo je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 ali več let.

Pri uporabi zdravila Ziextenzo natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni odmerek je ena 6-miligramska subkutana injekcija (podkožna injekcija) z napolnjeno injekcijsko brizgo, ki jo morate prejeti vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Samoinjiciranje zdravila Ziextenzo

Mogoče se bo zdravnik odločil, da bi bilo za vas prikladneje, če si zdravilo Ziextenzo injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste sami dajali injekcije. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si ne poskušajte sami dajati injekcij.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila Ziextenzo si preberite v poglavju na koncu tega Navodila za uporabo.

Zdravila Ziextenzo ne smete močno stresati, ker to lahko vpliva na njegovo delovanje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ziextenzo, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila Ziextenzo, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Ziextenzo

Če si zdravilo injicirate sami in ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Ziextenzo, se morate posvetovati z zdravnikom, da se bosta dogovorila, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- otekllost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, otekllost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasne motnje (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečin v kosteh.
- slabost in glavoboli.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina na mestu injiciranja.
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah.
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše časovno obdobje poveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in zardevanjem, izpuščajem na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo.
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (slabost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza).
- povečana vranica.
- ruptura vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili usodni. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vašo vranico.
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Sweetov sindrom (izbočene, boleče spremembe slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu s povišano telesno temperaturo), vendar tu lahko vplivajo tudi drugi dejavniki.
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži).
- okvara drobnih filtrov v ledvicah (glomerulonefritis).
- pordelost na mestu injiciranja.
- izkašljevanje krvi (hemoptiza).
- boleznj krvi (mielodisplastični sindrom [MDS] ali akutna mieloična levkemija [AML]).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh, pred tem pa se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi. Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Ziextenzo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ziextenzo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Zdravilo Ziextenzo smete vzeti iz hladilnika in ga hraniti pri sobni temperaturi (do 35 °C) največ 120 ur dolgo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (do 35 °C), jo morate bodisi v 120 urah porabiti ali pa zavreči.

Ne zamrzujte. Zdravilo Ziextenzo smete uporabiti, če je bilo pomotoma zamrznjeno eno samo obdobje, krajše od 24 ur.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da v njem plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ziextenzo

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Druge sestavine so ledocetna kislina, sorbitol (E 420), polisorbit 20, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Ziextenzo vsebuje sorbitol (E 420) in natrij".

Izgled zdravila Ziextenzo in vsebina pakiranja

Zdravilo Ziextenzo je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Vsaka škatla vsebuje 1 stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z gumijastim batnim zamaškom (brombutilna guma, brez lateksa), batom, pričvrščeno iglo velikosti 29 G iz nerjavečega jekla in pokrovčkom igle (termoplastičen elastomer, brez lateksa). Injekcijske brizge so na voljo z avtomatskim ščitnikom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

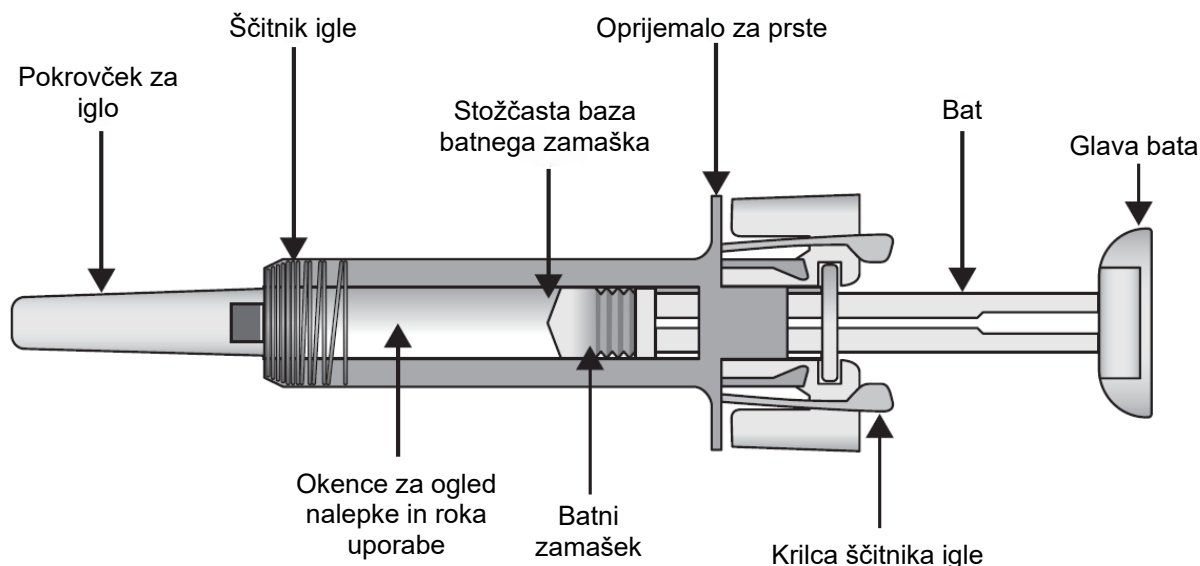
To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Navodila za uporabo napolnjene injekcijske brizge Ziextenzo s ščitnikom igle

Da bi preprečili morebitne okužbe in zagotovili, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Pred injiciranjem preberite ta navodila V CELOTI. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, razen če vas je za to usposobil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Škatla vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, posamezno pakirano v plastičnem pretisnem omotu.

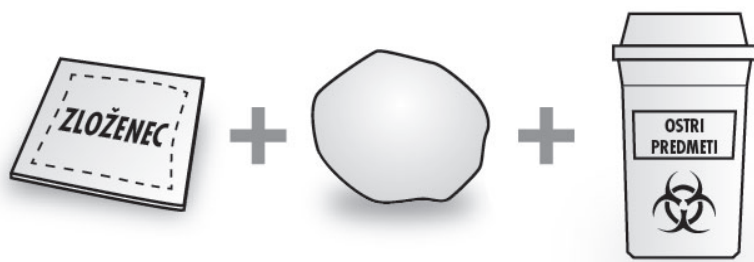
Vaša injekcijska brizga Ziextenzo s ščitnikom igle



Po injiciranju zdravila je treba iglo pokriti tako, da aktivirate ščitnik igle. Ščitnik igle je namenjen za zaščito zdravstvenih delavcev, negovalcev in bolnikov pred nenamernimi poškodbami z injekcijsko iglo po injiciranju.

Oprema, ki jo boste potrebovali:

- Alkoholni zloženeček.
- Vatirani tampon ali gaza.
- Vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov.



Pomembne varnostne informacije

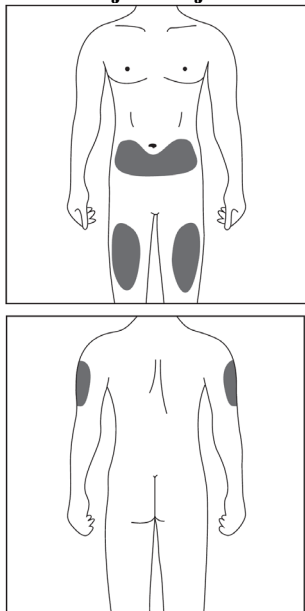
Pozor: Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Ne odprite škatle, dokler niste pripravljeni uporabiti napolnjene brizge.
2. Napolnjene brizge ne uporabite, če je pečat pretisnega omota poškodovan, saj mogoče ni varna za uporabo.
3. Napolnjene brizge ne uporabite, če je v pretisnem omotu tekočina. Napolnjene brizge ne uporabite, če ni nameščen pokrovček igle ali je slabo pritrjen. V vseh teh primerih vrnite celotno pakiranje izdelka v lekarno.
4. Napolnjene brizge nikoli ne pustite brez nadzora na kraju, kjer bi lahko prišla v roke drugih.
5. Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.
6. Pazite, da se pred uporabo ne dotaknete krilca ščitnika igle. Če se jih dotaknete, se lahko ščitnik igle aktivira prezgodaj.
7. Pokrovček igle odstranite tik pred injiciranjem.
8. Napolnjene brizge ni mogoče ponovno uporabiti. Uporabljene igle takoj po uporabi zavrzite v vsebnik za ostre predmete.

Shranjevanje napolnjene injekcijske brizge

1. Napolnjeno injekcijsko iglo v pretisnem omotu shranite v škatli, da jo zaščitite pred svetlobo.
2. Shranite jo v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. **Ne zamrzujte.**
3. Pred uporabo odstranite napolnjeno iglo iz hladilnika in jo za približno 15-30 minut pustite, da se zdravilo Ziextenzo segreje na sobno temperaturo (do največ 35 °C).
4. Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabljajte** po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali nalepki injekcijske brizge. Če je rok uporabe potekel, vrnite celoten paket v lekarno.

Mesto injiciranja



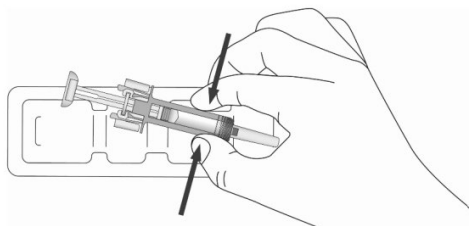
Mesto injiciranja je mesto na telesu, na katerem boste napolnjeno brizgo uporabili.

- Priporočeno mesto je na sprednji strani stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, **ne** smete pa uporabiti predela 5 centimetrov okrog popka.
- Vsakič ko si daste injekcijo, izberite drugo mesto.
- Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Ne injicirajte v predele z brazgotinami ali strijami.

Če vam da injekcijo negovalec, lahko uporabite tudi zunanji del nadlakti.

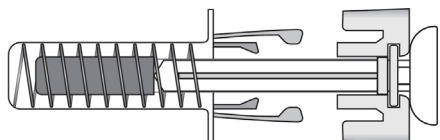
Priprava napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Ziextenzo za uporabo

1. Škatlo, v kateri je napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu, vzemite iz hladilnika in jo za približno 15-30 minut pustite **neodprto**, da se segreje na sobno temperaturo.
2. Ko ste napolnjeno brizgo pripravljene uporabiti, odprite pretisni omot in si z milom in vodo temeljito umijte roke.
3. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem.
4. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite iz pretisnega omota tako, da jo primete na sredini, kot je prikazano na sliki. Ne prijemajte je za bat. Ne prijemajte je za pokrovček igle.



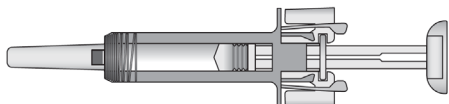
5. Prepričajte se, da je prozorni plastični ščitnik igle nad telesom steklene injekcijske brizge. Če pokrovček igle pokriva prozoren ščitnik igle (kot je prikazano spodaj), je bil ščitnik igle na brizgi aktiviran. **NE** uporabite te brizge, ampak vzemite novo. Spodnja slika prikazuje brizgo za uporabo.
6. Preglejte napolnjeno brizgo. Tekočina mora biti bistra. Njena barva lahko variira od brezbarvne do rahlo rumenkaste. V tekočini lahko vidite majhen mehurček zraka. To je normalno. Napolnjene brizge **ne uporabite**, če opazite katere koli druge delce in/ali obarvanje.
7. **Ne uporabite**, če je injekcijska brizga poškodovana ali aktivirana. Napolnjeno injekcijsko brizgo in paket vrnite v svojo lekarno.

Pripomoček AKTIVIRAN – NE
UPORABLJAJTE



V tej konfiguraciji je ščitnik igle AKTIVIRAN –
napolnjene injekcijske brizge NE UPORABLJAJTE

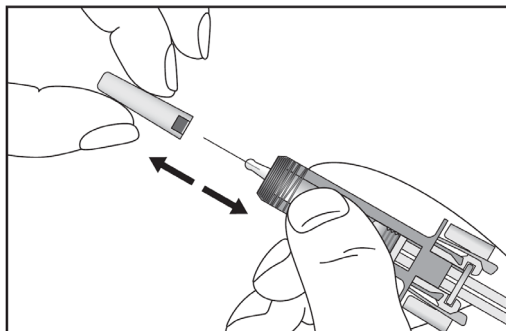
Pripomoček PRIPRAVLJEN ZA
UPORABO



V tej konfiguraciji ščitnik igle NI AKTIVIRAN,
napolnjena injekcijska brizga pa je pripravljena za
uporabo

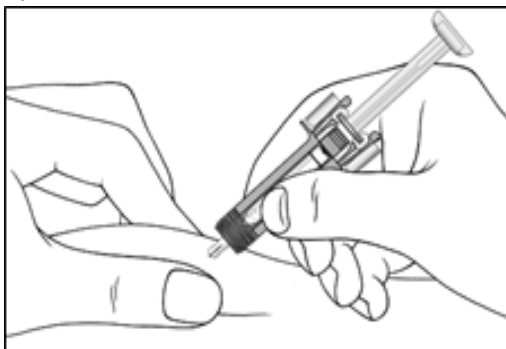
Kako uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Ziextenzo

1.



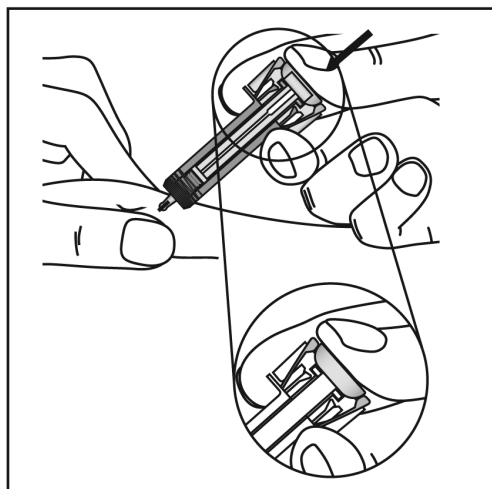
Pokrovček igle previdno snemite z nje. Zavržite
pokrovček igle. Na koncu igle boste mogoče videli
kapljico tekočine. To je normalno.

2.



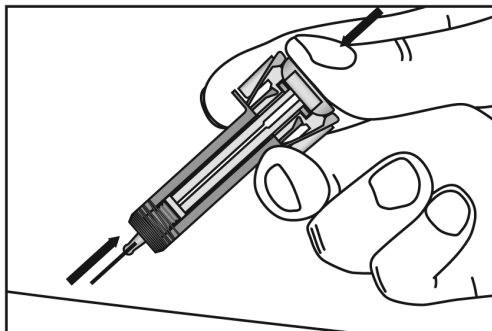
Kožo nežno primite na mestu injiciranja in zabodite
iglo, kot je prikazano. Iglo potisnite vse do konca,
da zagotovite, da je zdravilo dano v celoti.

3.



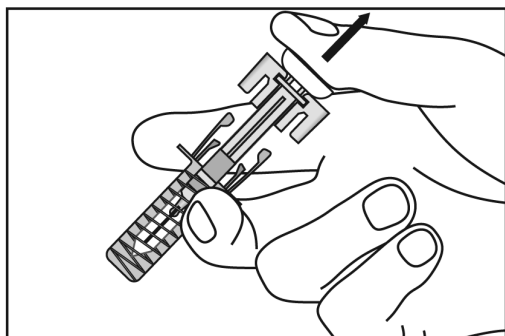
Napolnjeno injekcijsko brizgo držite, kot je
prikazano. **Počasi** potisnite bat **kolikor je mogoče
daleč**, tako da je glava bata v celoti med krilci
ščitnika igle.
Bat držite v celoti pritisnjen, iglo pa držite na mestu
5 sekund.

4.



Bat držite do konca potisnjen, iglo pa nežno izvlecite iz mesta injiciranja ter jo odstranite s kože.

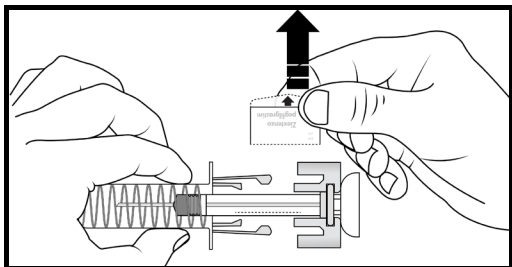
5.



Počasi sprostite bat in pustite, da ščitnik igle samodejno pokrije izpostavljeno iglo.

Na mestu injiciranja je lahko vidna majhna količina krvi. Na mesto injiciranja lahko pritisnete vatiran tampon ali gazo in jo držite 10 sekund. Injiciranega mesta ne drgnite. Mesto injiciranja lahko po potrebi pokrijete z majhnim lepilnim povojem.

6.



Samo za zdravstveno osebje

Zaščiteno ime uporabljenega zdravila je treba jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. Odstranite in shranite nalepko z napolnjene injekcijske brizge. Obrnite bat tako, da nalepko premaknete na mesto, s katerega jo boste lahko odstranili.

Navodila za odstranjevanje



Uporabljeno iglo odvrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik s pokrovom, odporen proti prebodu).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.