

BILAGAI
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ziextenzo 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim* per 0,6 ml injektionsvätska, lösning. Koncentrationen är 10 mg/ml baserad på enbart protein**.

* Tillverkat i *Escherichia coli*-celler med hjälp av rekombinant DNA-teknologi följt av konjugation med polyetylen glykol (PEG).

** Koncentrationen är 20 mg/ml om PEG-delen av molekylerna inkluderas.

Styrkan hos den här produkten ska inte jämföras med styrkan hos ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska grupp. Se avsnitt 5.1 för mer information

Hjälpämnen med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg sorbitol (E 420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös till något gulaktig injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ziextenzo bör initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av onkologi och/eller hematologi.

Dosering

En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Ziextenzo rekommenderas för varje kemoterapicykel och den ska ges minst 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med svår njurfunktionsnedsättning (terminal njursvikt).

Administreringssätt

Ziextenzo är för subkutan användning. Injektionerna ges i låret, buken eller överarmen. Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av granulocytolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna varningar och försiktighet

Begränsade kliniska data talar för en jämförbar effekt avseende återhämtningstid från svår neutropeni mellan pegfilgrastim och filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloisk leukemi (AML) (se avsnitt 5.1). De långsiktiga effekterna av pegfilgrastim har emellertid inte fastställts vid AML och det bör därför användas med försiktighet hos den här patientpopulationen.

Granulocytolonistimulerande faktor kan främja tillväxt av myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter med myelodysplastiskt syndrom, kronisk myeloisk leukemi och sekundär AML och det bör därför inte användas till sådana patienter. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blaststransformation av kronisk myeloisk leukemi från AML.

Säkerhet och effekt vid administrering av pegfilgrastim till patienter med *de novo* AML som är < 55 år med cytogenetik t(15;17) har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter som får högdos-kemoterapi. Detta läkemedel bör inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större (se avsnitt 4.8).

Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion tillsammans med ett ökat neutrofilantal kan vara begynnande tecken på andnödssyndrom hos vuxna (ARDS). Under sådana omständigheter bör läkaren avgöra om behandlingen med pegfilgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges (se avsnitt 4.8).

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim och pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller med urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor. Det kännetecknas av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas enligt sedvanliga rutiner, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

I allmänhet asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur, inklusive några dödliga fall, har rapporterats efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek ska därför monitoreras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnosen mjältruftur bör övervägas hos patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen.

Trombocytopeni och anemi

Behandling med enbart pegfilgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi eftersom myelosuppressiv fulldos-kemoterapi fortgår enligt föreskrivet doseringsschema. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet ska iaktas vid administrering av cytostatika, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har pegfilgrastim tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling förknippats med utveckling av myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) hos patienter med bröst- och lungcancer (se avsnitt 4.8). Patienter med bröst- och lungcancer ska övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

Sicklecellanemi

Sicklecellkris har associerats med behandling av pegfilgrastim hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (se avsnitt 4.8). Därför bör läkare iaktta försiktighet när pegfilgrastim förskrivs till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi och lämpliga kliniska parametrar och laborativvärden ska monitoreras noggrant. Dessutom bör man vara uppmärksam på ett möjligt samband mellan detta läkemedel och mjältförstoring samt vasoocklusiv kris.

Leukocytos

Leukocytantal som är lika med eller större än $100 \times 10^9/l$ har observerats hos färre än 1 % av patienterna som behandlats med pegfilgrastim. Inga biverkningar som direkt kan kopplas till denna grad av leukocytos har rapporterats. En sådan ökning av antalet leukocyter är övergående och observeras vanligen 24-48 timmar efter administrering och överensstämmer med de farmakodynamiska effekterna hos detta läkemedel. Med tanke på de kliniska effekterna och risken för leukocytos bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir, ska detta läkemedel sättas ut omedelbart.

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, i samband med den inledande eller de efterföljande behandlingarna har rapporterats hos patienter som har behandlats med pegfilgrastim. Avsluta behandlingen med pegfilgrastim permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte pegfilgrastim till patienter som tidigare har uppvisat överkänslighet mot pegfilgrastim eller filgrastim. Vid en allvarlig allergisk reaktion ska lämplig behandling ges och patienten kontrolleras med täta mellanrum under flera dagar.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats som "sällsynt" vid behandling med pegfilgrastim. Om patienten har utvecklat SJS vid användning av pegfilgrastim får behandling med pegfilgrastim aldrig återupptas hos denna patient.

Immunogenicitet

Som för alla proteiner som används terapeutiskt föreligger en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning mot pegfilgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer såsom förväntas med alla biologiska medel, men de har hittills inte förknippats med någon neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Övriga varningar

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim för mobilisering av blodets stamceller har inte adekvat utvärderats hos patienter eller friska donatorer.

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående positiva fynd på skelettröntgen. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av skelettröntgen.

Detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol per förfylld spruta motsvarande 50 mg/ml. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av snabbt delande myeloiska cellers potentiella känslighet för cytotoxisk kemoterapi bör pegfilgrastim administreras minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniska prövningar har pegfilgrastim administrerats på ett säkert sätt 14 dagar före kemoterapi. Samtidig användning av pegfilgrastim med något kemoterapeutikum har inte utvärderats hos patienter. I djurmodeller har samtidig administrering av pegfilgrastim och 5-fluorouracil (5-FU) eller andra antimetaboliter visat sig förstärka myelosuppression.

Möjliga interaktioner med övriga hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte specifikt undersökts i kliniska prövningar.

Risken för interaktion med litium, som också främjar frisättning av neutrofiler, har inte specifikt undersökts. Det finns inget som tyder på att en sådan interaktion skulle vara skadlig.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte utvärderats hos patienter som får fördröjd myelosuppressiv kemoterapi, t.ex. nitrosurea.

Specifika interaktions- eller metabolismstudier har inte utförts. Kliniska prövningar har dock inte visat någon interaktion mellan pegfilgrastim och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegfilgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pegfilgrastim rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om pegfilgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pegfilgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Pegfilgrastim påverkade inte reproduktionen eller fertiliteten hos råtthanar och -honor vid kumulativa veckodoser som var ungefär sex till nio gånger högre än den rekommenderade dosen till människa (baserat på kroppsytan) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var skelettsmärta (mycket vanlig [$\geq 1/10$]) och muskuloskeletal smärta (vanlig [$\geq 1/100$, $< 1/10$]). Skelettsmärtan var i regel mild till måttlig, övergående och kunde hos de flesta patienter kontrolleras med vanliga analgetika.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné, erytem, blodvallning (flushing) och hypotoni, uppträdde vid initial eller upprepad behandling med pegfilgrastim

(mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)). Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, kan uppträda hos patienter som får pegfilgrastim (mindre vanliga) (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats som mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), hos cancerpatienter som behandlas med kemoterapi efter det att de fått granulocytolonistimulerande faktor, se avsnitt 4.4 och stycket ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan.

Splenomegali, vanligen asymtomatisk, är mindre vanligt.

Mjältruftur, inklusive några fall med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanlig efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga pulmonella biverkningar, inklusive interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros, har rapporterats. Mindre vanliga fall har lett till andningssvikt eller ARDS, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Enstaka fall av sicklecellkris har rapporterats hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (mindre vanligt hos patienter med sicklecellanemi) (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och spontanrapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| MedDRAs organsystemklass | Biverkningar | | | |
|--|--------------------------------|--|---|---|
| | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | | | Myelodysplastiskt syndrom ¹ Akut myeloisk leukemi ¹ | |
| Blodet och lymfsystemet | | Trombocytopeni ¹ Leukocytos ¹ | Sicklecellanemi med kris ² Splenomegali ² Mjältbristning ² | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighetsreaktioner Anafylaxi | |
| Metabolism och nutrition | | | Förhöjning av urinsyra | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk ¹ | | | |
| Blodkärll | | | Kapillärläckagesyndrom ¹ | Aortit |

| MedDRAs organsystemklass | Biverkningar | | | |
|--|-------------------------|---|--|-----------------------------------|
| | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Andnödssyndrom (ARDS) ² Pulmonella biverkningar (interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros) Hemoptys | Pulmonell blödning |
| Magtarmkanalen | Illamående ¹ | | | |
| Hud och subkutan vävnad | | | Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) ^{1,2} Kutan vasculit ^{1,2} | Stevens-Johnsons syndrom |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | Skelett-smärta | Muskuloskeletal smärta (myalgi, artralgi, smärta i armar och ben, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta) | | |
| Njurar och urinvägar | | | Glomerulonefrit ² | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Smärta vid injektionsstället ¹ Icke-kardiell bröstsmärta | Reaktioner vid injektionsstället ² | |
| Undersökningar | | | Förhöjning av laktatdehydrogenas och alkaliskt fosfat ¹ Övergående förhöjda värden vid leverfunktionstest för ALAT eller ASAT ¹ | |

¹ Se stycket ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan.

² Denna biverkning har identifierats inom ramen för biverkningsrapportering efter godkännandet för försäljning men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar på vuxna. Frekvenskategorin har skattats med en statistisk beräkning baserad på 1 576 patienter som fick pegfilgrastim i nio randomiserade kliniska prövningar.

Beskrivning av valda biverkningar

Mindre vanliga fall av Sweets syndrom har rapporterats, även om bakomliggande hematologiska maligniteter kan ha spelat en roll i några av fallen.

Mindre vanliga fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med pegfilgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får pegfilgrastim är inte känd.

Reaktioner vid injektionsstället, inklusive erytem vid injektionsstället (mindre vanliga) samt smärta vid injektionsstället (vanliga) har förekommit vid initial eller upprepad behandling med pegfilgrastim.

Vanliga fall av leukocytos (leukocytantal $> 100 \times 10^9/l$) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Reversibel, mild till måttlig förhöjning av urinsyra och alkaliskt fosfatas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanligt. Reversibel, mild till måttlig förhöjning av laktatdehydrogenas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanligt hos patienter som fick pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi.

Illamående och huvudvärk var mycket vanliga hos patienter som fick kemoterapi.

Mindre vanliga förhöjda värden vid leverfunktionstester (LFT) för alaninaminotransferas (ALT) eller aspartataminotransferas (AST) har observerats hos patienter efter behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. Dessa förhöjda värden är övergående och återgår till utgångsvärdet.

En ökad risk för MDS/AML efter behandling med Ziextenzo tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling har observerats hos patienter med bröst- och lungcancer i en epidemiologisk studie (se avsnitt 4.4).

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats.

Fall av kapillärläckagesyndrom har efter marknadsintroduktionen rapporterats vid användning av granulocytolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapeutiska läkemedel eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Erfarenheten hos barn är begränsad. En högre frekvens av allvarliga biverkningar har observerats hos små barn i åldern 0-5 år (92 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (80 % respektive 67 %) och vuxna. Den vanligaste rapporterade biverkningen var skelettsmärta (se avsnitten 5.1 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Enskilda doser på 300 mikrog/kg har administrerats subkutant till ett begränsat antal friska frivilliga och patienter med icke-småcellig lungcancer utan att ge allvarliga biverkningar. Biverkningarna liknade de som observerades hos försökspersoner som fick lägre doser pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktor; ATC-kod: L03AA13

Ziextenzo tillhör gruppen biosimilarer. Ytterligare information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Human granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärgen. Pegfilgrastim är ett kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med en singel 20 kd polyetylenglykolmolekyl (PEG). Pegfilgrastim är en form av filgrastim med längre duration på grund av reducerat renalt clearance. Pegfilgrastim och filgrastim har identisk verkningsmekanism. Denna ger upphov till en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering. En mindre ökning kan även ses av monocytter och/eller lymfocyter. Liksom med filgrastim visar de neutrofiler som produceras i samband med behandling med pegfilgrastim normal eller förbättrad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. I likhet med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller. G-CSF kan aktivera tillväxt av myeloida celler, även maligna celler, *in vitro* och liknande effekt kan också ses hos vissa icke-myeloida cellinjer *in vitro*.

I två randomiserade dubbelblinda pivotala studier hos patienter med bröstcancer i högrisk stadium II-IV som behandlades med myelosuppressiv kemoterapi bestående av doxorubicin och docetaxel minskade pegfilgrastim, givet som en enkeldos per kemoterapicykel, durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni på liknande sätt som iaktogs vid daglig administrering av filgrastim (11 dagliga administreringar i median). I frånvaro av tillväxtfaktorstöd har denna behandling rapporterats att resultera i neutropeni av grad 4 med en medelduration på 5 till 7 dagar och en incidens för febril neutropeni på 30-40 %. I en studie (n = 157) i vilken man använde en fastställd dos på 6 mg pegfilgrastim var medeldurationen av neutropeni av grad 4 1,8 dagar i pegfilgrastimgruppen jämfört med 1,6 dagar i filgrastimgruppen (skillnad 0,23 dagar, 95 % CI -0,15, 0,63). I hela studien var förekomsten av febril neutropeni hos pegfilgrastimbehandlade patienter 13 % jämfört med 20 % hos patienter behandlade med filgrastim (skillnad 7 %, 95 % CI av -19 %, 5 %). I en andra studie (n = 310) i vilken dos justerats efter kroppsvikt (100 mikrog/kg) var medeldurationen av neutropeni av grad 4 1,7 dagar i pegfilgrastimgruppen jämfört med 1,8 dagar i filgrastimgruppen (skillnad 0,03 dagar, 95 % CI -0,36, 0,30). Den totala förekomsten av febril neutropeni var 9 % bland patienterna behandlade med pegfilgrastim och 18 % bland patienter behandlade med filgrastim (skillnad 9 %, 95 % CI av -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollerad, dubbelblind studie hos patienter med bröstcancer utvärderades effekten av pegfilgrastim på incidensen av febril neutropeni efter administrering av en kemoterapiregim associerad med en incidens av febril neutropeni på 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka under 4 cykler). 928 patienter randomiserades till antingen en enkeldos pegfilgrastim eller placebo ungefär 24 timmar (dag 2) efter kemoterapi i varje cykel. Incidensen av febril neutropeni var lägre hos patienter som randomiserades till pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 17 %, p < 0,001). Incidensen av sjukhusinläggning och intravenös tillförsel av medel mot infektioner relaterad till en klinisk diagnos på febril neutropeni var lägre i gruppen som fick pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 14 %, p < 0,001 och 2 % mot 10 %, p < 0,001).

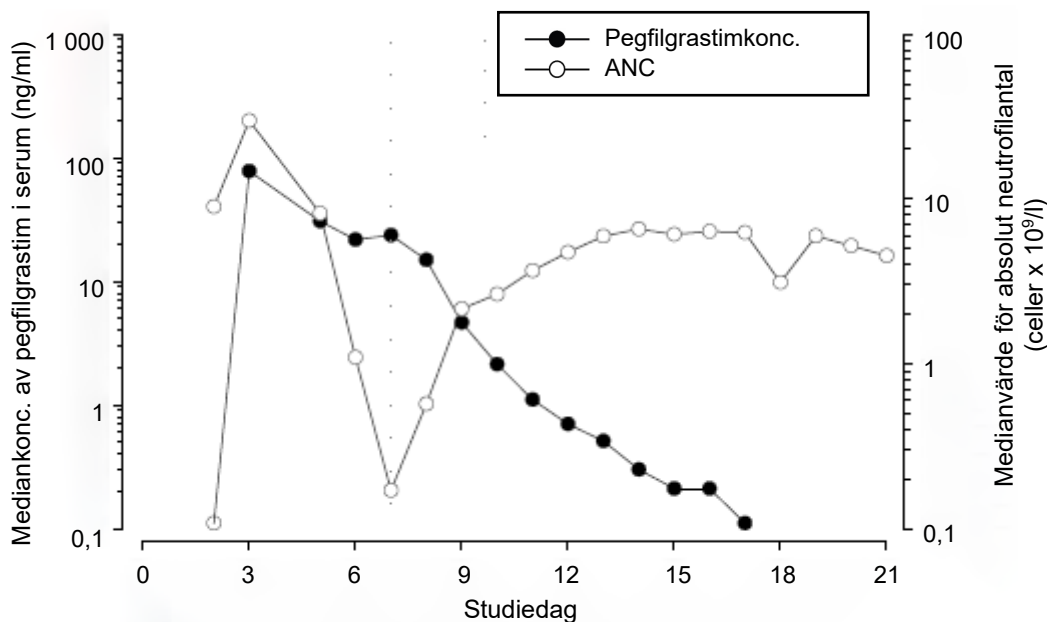
I en liten (n = 83), randomiserad, dubbelblind fas II-studie på patienter som fick kemoterapi för *de novo* akut myeloisk leukemi, jämfördes pegfilgrastim (enkeldos om 6 mg) med filgrastim som administrerades under induktionskemoterapi. Mediantiden för återhämtning från svår neutropeni uppskattades till 22 dagar i båda behandlingsgrupperna. Långsiktiga resultat har inte studerats (se avsnitt 4.4).

I en fas II (n = 37) randomiserad, öppen multicenterstudie på barn med sarkom som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter kemoterapicykel 1 med vinkristin, doxorubicin och cyklofosamid (VAdriaC/IE) observerades en längre duration av svår neutropeni (neutrofiler < 0,5 × 10⁹/l) hos små barn i åldern 0-5 år (8,9 dagar) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (6 respektive 3,7 dagar) och vuxna. Dessutom observerades en högre incidens av febril neutropeni hos små barn i åldern 0-5 år (75 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (70 % respektive 33 %) och vuxna (se avsnitt 4.8 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en subkutan engångsdos av pegfilgrastim uppnås maximal serumkoncentration av pegfilgrastim 16-120 timmar efter dosering, och serumkoncentrationen av pegfilgrastim bibehålls under neutropeniperioden efter myelosuppressiv kemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim är icke-linjär i förhållande till dosen och pegfilgrastims serumclearance minskar med ökande dos. Pegfilgrastim verkar elimineras huvudsakligen genom neutrofilmedierad clearance, som blir mättad vid högre doser. I överensstämmelse med en självreglerande clearancemekanism, minskar pegfilgrastimkoncentrationen i serum snabbt när neutrofilantalet börjar stiga igen (se figur 1).

Figur 1. Profilen för mediankoncentrationen av pegfilgrastim i serum och medianvärdet för absolut neutrofilantal (ANC) hos kemoterapibehandlade patienter efter en engångsinjektion om 6 mg



På grund av den neutrofilmedierade clearancemekanismen är det inte troligt att farmakokinetiken för pegfilgrastim påverkas av njur- eller leversvikt. I en öppen enkeldosstudie (n = 31) hade olika grader av nedsatt njurfunktion, inklusive kronisk njursvikt, ingen effekt på farmakokinetiken för pegfilgrastim.

Äldre

Begränsad mängd data tyder på att farmakokinetiken för pegfilgrastim är densamma hos äldre patienter (> 65 år) som hos vuxna.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för pegfilgrastim undersöktes hos 37 barn med sarkom som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter avslutad VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngsta åldersgruppen (0-5 år) hade en högre genomsnittlig exponering för pegfilgrastim (AUC) (\pm standardavvikelse) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog \cdot tim/ml) än äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år ($22,0 \pm 13,1$ mikrog \cdot tim/ml respektive $29,3 \pm 23,2$ mikrog \cdot tim/ml) (se avsnitt 5.1). Med undantag av den yngsta åldersgruppen (0-5 år) tycktes den genomsnittliga exponeringen för pegfilgrastim (AUC) hos barn vara likartad den hos vuxna patienter med högrisk bröstcancer i stadium II-IV som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter avslutad behandling med doxorubicin/docetaxel (se avsnitt 4.8 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter såsom ökat leukocytantal, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoes och mjältnförstoring.

Inga skadliga effekter observerades hos avkomman till dräktiga råttor som fått pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner har pegfilgrastim visat sig orsaka embryonal/fetal toxicitet (embryoförlust) vid kumulativa doser som är ungefär fyra gånger högre än den rekommenderade dosen till människa. Detta observerades inte när dräktiga kaniner exponerades för dosen som rekommenderas till människa. Råttstudier har visat att pegfilgrastim kan passera placentan. Djurstudier i råttor har visat att reproduktion, fertilitet, östruscykel, dagar mellan parning och kopulering samt överlevnad i livmodern inte påverkas av subkutant administrerat pegfilgrastim. Relevansen av dessa resultat är inte känd för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra
Sorbitol (E 420)
Polysorbate 20
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, särskilt inte med natriumkloridlösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Ziextenzo kan vid ett tillfälle exponeras för rumstemperatur (vid högst 35 °C) i maximalt 120 timmar. Ziextenzo som har fått stå i rumstemperatur mer än 120 timmar ska kasseras.

Får ej frysas. Oavsiktlig exponering för frystemperatur vid ett tillfälle som är kortare än 24 timmar har ingen negativ inverkan på Ziextenzos stabilitet.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (typ 1-glas), med en gummikolvpropp (bromobutylgummi, latexfritt), en kolvstång, en rostfri 29 gauge nål och en gumminålhylsa (termoplastisk elastomer, latexfri) med ett automatiskt nålskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml injektionsvätska, lösning.
Varje förpackningsstorlek innehåller en förfylld spruta i blisterförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning ska lösningen med Ziextenzo okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast en lösning som är klar och färglös till något gulaktig skall injiceras.

Kraftig omskakning av pegfilgrastim kan leda till klumpbildning och göra lösningen biologiskt inaktiv.

Låt sprutan uppnå rumstemperatur i 15-30 minuter innan sprutan ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1327/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sandoz GmbH
Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ziextenzo 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
pegfilgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim per 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: koncentrerad ättiksyra, sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med automatiskt nålskydd som innehåller 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Viktigt: Läs bipacksedeln innan du använder den förfyllda sprutan.

För engångsbruk.

För subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik kraftig omskakning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1327/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ziextenzo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziextenzo 6 mg injektion
pegfilgrastim

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3. UTGÅNGSDATUM

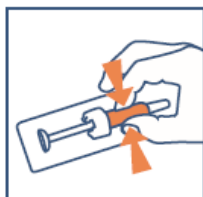
EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

s.c.



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ziextenzo 6 mg injektion
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ziextenzo 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta pegfilgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ziextenzo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ziextenzo
3. Hur du använder Ziextenzo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ziextenzo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ziextenzo är och vad det används för

Ziextenzo innehåller den aktiva substansen pegfilgrastim. Pegfilgrastim är ett protein som med hjälp av bioteknik produceras i en bakterie som kallas *E. coli*. Det tillhör en grupp proteiner som kallas cytokiner och det är mycket likt ett naturligt protein (granulocytolonistimulerande faktor) som produceras i kroppen.

Ziextenzo används för att minska tiden av neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) och förekomsten av febril neutropeni (lågt antal vita blodkroppar med samtidig feber) som kan bero på användningen av cytotoxisk kemoterapi (läkemedel som förstör snabbt växande celler). De vita blodkropparna är viktiga, eftersom de hjälper din kropp att bekämpa infektioner. Dessa blodkroppar är mycket känsliga för kemoterapi och denna behandling kan leda till att deras antal minskar i kroppen. Om antalet vita blodkroppar sjunker till en låg nivå finns det kanske inte tillräckligt många kvar i kroppen för att bekämpa bakterier och då kan du bli mer mottaglig för infektioner.

Din läkare har gett dig Ziextenzo för att hjälpa din benmärg (den del i skelettet där blodkroppar bildas) att bilda fler vita blodkroppar som hjälper din kropp att bekämpa infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ziextenzo

Använd inte Ziextenzo

- om du är allergisk mot pegfilgrastim, filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ziextenzo:

- om du drabbas av en allergisk reaktion, vilket kan yttra sig som en svaghetskänsla, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), rodnad och vallningar, utslag och hudområden med klåda.
- om du har hosta, feber och andningssvårigheter. Detta kan vara tecken på akut andnödssyndrom.
- om du drabbas av en eller flera av följande biverkningar:
 - svullnad eller vätskeansamling, som kan förekomma samtidigt som du kissar mer sällan än vanligt; andningssvårigheter; svullen buk och en känsla av övermättnad; allmän trötthetskänsla

Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas kapillärläckagesyndrom, vilket gör att blod läcker ut från de små blodkärlen. Se avsnitt 4.

- om du drabbas av smärta i övre delen av buken på vänster sida eller spetsen av vänster skulderblad. Detta kan vara ett tecken på mjältproblem (splenomegali).
- om du nyligen har haft en allvarlig lunginfektion (pneumoni), vätska i lungorna (lungödem), inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom) eller avvikande resultat vid bröstströntgen (lunginfiltration).
- om du vet att du har förändrat antal blodkroppar (t.ex. ökat antal vita blodkroppar eller anemi) eller minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att leverera sig (trombocytopeni). Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt.
- om du har sicklecellanemi. Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt.
- om du är en patient med bröstcancer eller lungcancer, då Ziextenzo i kombination med kemoterapi och/eller strålbehandling kan öka risken för ett cancerförstadium som kallas myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller en blodcancer som kallas akut myeloid leukemi (AML). Symtom kan innefatta trötthet, feber samt enkel uppkomst av blåmärken och blödningar.
- om du drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller andra delar av kroppen, andfåddhet, väsande andning eller andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en svår allergisk reaktion.
- om du har symtom som tyder på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Du kommer regelbundet att få lämna blod- och urinprover eftersom pegfilgrastim kan skada de små filtren i dina njurar (glomerulonefrit).

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats vid användning av Ziextenzo. Sluta använda Ziextenzo och uppsök omedelbart vård om du upplever något av symtomen som beskrivs i avsnitt 4.

Tala med läkaren om risken för att drabbas av blodcancer. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Ziextenzo, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Försämrat behandlingssvar på pegfilgrastim

Om du slutar att svara på behandlingen med pegfilgrastim eller om behandlingssvaret avtar, kommer läkaren att undersöka orsakerna till detta. Din läkare kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar pegfilgrastims aktivitet.

Andra läkemedel och Ziextenzo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Pegfilgrastim har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du:

- är gravid,
- tror att du är gravid eller,
- planerar att skaffa barn.

Om du blir gravid under tiden som du behandlas med Ziextenzo ska du tala med din läkare.

Om du inte får andra anvisningar av läkaren måste du sluta amma om du använder Ziextenzo.

Körförmåga och användning av maskiner

Ziextenzo har ingen eller försumbar effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

Ziextenzo innehåller sorbitol (E 420) och natrium

Detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol per förfylld spruta motsvarande 50 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Ziextenzo

Ziextenzo är avsett att användas av vuxna från 18 års ålder.

Använd alltid Ziextenzo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är en 6 mg subkutan injektion (injektion under huden) med en förfylld spruta. Dosen bör ges minst 24 timmar efter din sista dos av kemoterapi i slutet av varje kemoterapicykel.

Hur du ger dig själv injektioner med Ziextenzo

Din läkare kan besluta att det bästa för dig är att själv injicera Ziextenzo. Din läkare eller sköterska visar hur du ger dig själv injektioner. Försök inte att själv injicera om läkaren eller sköterskan inte har visat dig hur du ska göra.

Mer information om hur du ger dig själv injektioner med Ziextenzo finns i slutet av denna bipacksedel.

Skaka inte Ziextenzo kraftigt eftersom det kan påverka dess effekt.

Om du använt för stor mängd av Ziextenzo

Om du använder mer Ziextenzo än vad du borde kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att ta Ziextenzo

Om du injicerar Ziextenzo själv och har glömt din dos bör du kontakta din läkare för att diskutera när du bör injicera nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon eller några av följande biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare:

- svullnader eller vätskeansamlingar, som kan förekomma samtidigt som du urinerar mer sällan än vanligt; andningssvårigheter; svullen buk och en känsla av övermättad; samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta snabbt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett mindre vanligt tillstånd (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- skelettsmärta. Din läkare kan rekommendera vad du kan ta för att lindra skelettsmärtan.
- huvudvärk och illamående.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärta vid injektionsstället.
- allmän led- och muskelvärk.
- vissa förändringar av blodvärden kan förekomma, men dessa upptäcks vid rutinemässiga blodprover. Dina vita blodkroppar kan komma att öka under en begränsad tidsperiod. Antalet trombocyter kan minska vilket kan leda till blåmärken.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiliknande reaktioner, inklusive rodnad och blodvallning, hudutslag och upphöjda kliande hudområden.
- allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi (svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet).
- ökad mjältstorlek.
- mjältbristning. Vissa fall av mjältbristning var dödliga. Det är viktigt att du omedelbart kontaktar din läkare om du får smärta i övre vänstra sidan av buken eller uppemot vänster skuldra, eftersom detta kan tyda på problem med mjälten.
- andningsproblem. Om du har hosta, feber och andningssvårigheter ska du kontakta läkare.
- Sweets syndrom (plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma hudförändringar på armar och ben och ibland i ansikte och på hals med feber) har förekommit, men andra faktorer kan ha betydelse.
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl).
- skador på de små filtren i njurarna (glomerulonefrit).
- rodnad vid injektionsstället.
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- blodsjukdomar (myelodysplastiskt syndrom [MDS] eller akut myeloisk leukemi [AML]).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.
- blödning från lungorna (pulmonell blödning).
- Stevens-Johnsons syndrom kan börja som rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten. Även hudfjällning och sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen kan förekomma. Dessa reaktioner föregås ofta av feber och influensaliknande symtom. Om du utvecklar några av dessa symtom ska du sluta använda Ziextenzo och omedelbart kontakta din läkare eller uppsöka vård. Se även avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ziextenzo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutans etikett (EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Du kan ta ut Ziextenzo ur kylskåpet och förvara i rumstemperatur (högst 35 °C) under högst 120 timmar. När en spruta har tagits ur kylskåpet och nått rumstemperatur (högst 35 °C) måste den användas inom 120 timmar eller kastas.

Får ej frysas. Ziextenzo kan användas om lösningen varit oavsiktligt nedfrost i mindre än 24 timmar vid ett tillfälle.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pegfilgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är koncentrerad ättiksyra, sorbitol (E 420), polysorbit 20, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Ziextenzo innehåller sorbitol (E 420) och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ziextenzo är en klar, färglös till något gulaktig injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (6 mg/0,6 ml).

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta av glas med en gummikolvpropp (bromobutylgummi, latexfritt), en kolvstång och en fastsatt 29 gauge kanyl av rostfritt stål med en nålhylsa (termoplastisk elastomer, latexfri). Sprutorna levereras med ett automatiskt nålskydd.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Tillverkare

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

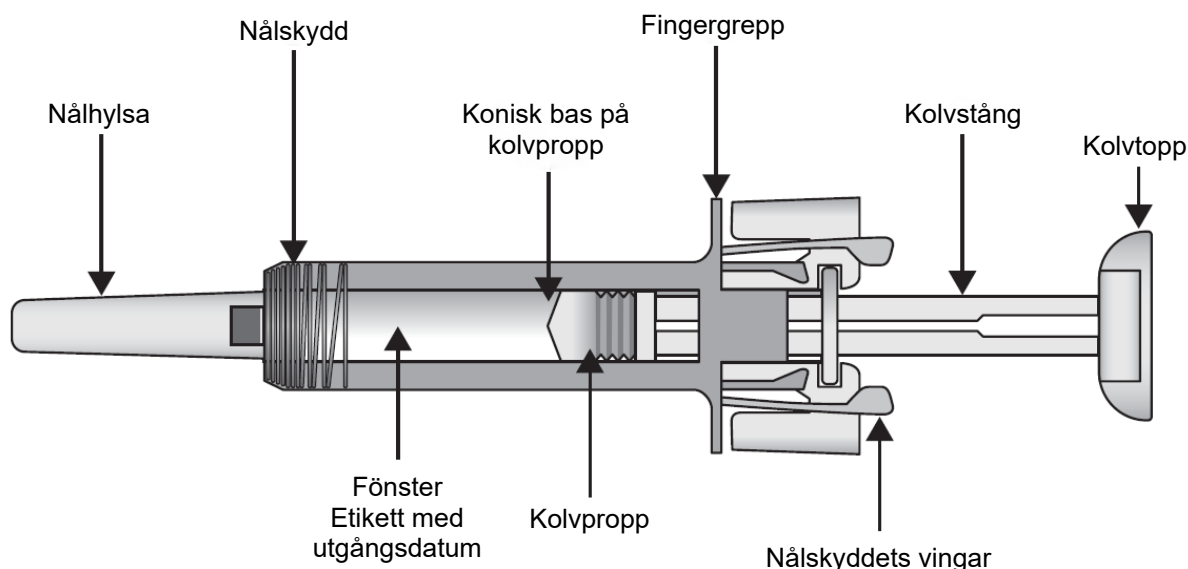
Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Instruktioner för användning av förfylld Ziextenzo-spruta med nålskydd

För att undvika eventuella infektioner och säkerställa att du använder läkemedlet korrekt är det viktigt att du följer dessa instruktioner.

Läs ALLA instruktioner innan du injicerar. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått lära dig det av din läkare, sköterska eller apotekspersonal. Kartongen innehåller den förfyllda sprutan individuellt förseglad i en plastblistertförpackning.

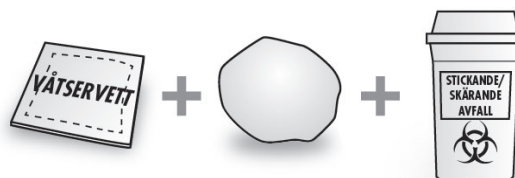
Förfylld Ziextenzo-spruta med nålskydd



När läkemedlet har injicerats utlöses nålskyddet och täcker nålen. Nålskyddet är avsett att skydda hälso- och sjukvårdspersonal, vårdgivare och patienter från oavsiktliga stickskador efter injektionen.

Du behöver även följande:

- Sprintservett.
- Bomullstuss eller kompress.
- Behållare för stickande och skärande avfall.



Viktig säkerhetsinformation

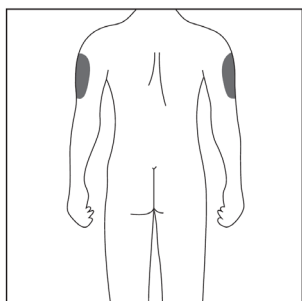
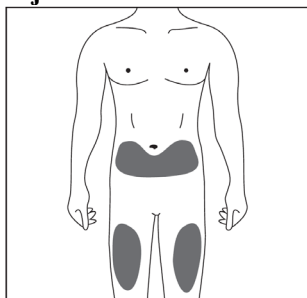
Obs! Förvara förfyllda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.

1. Öppna inte kartongen förrän du är redo att använda den förfyllda sprutan.
2. Använd inte den förfyllda sprutan om förseglingen på blisterförpackningen är bruten eftersom den kanske inte är säker att använda.
3. Använd inte den förfyllda sprutan om det finns vätska i blisterförpackningen. Använd inte den förfyllda sprutan om nålhylsan saknas eller inte sitter fast ordentligt. I alla dessa fall ska hela produkten returneras till apoteket.
4. Lämna aldrig den förfyllda sprutan obevakad där andra kan manipulera den.
5. Skaka inte den förfyllda sprutan.
6. Var försiktig så att du inte vidrör nålskyddets vingar före användning. Om du vidrör dem kan nålskyddet utlösas för tidigt.
7. Ta inte av nålhylsan förrän precis innan du ska injicera.
8. Den förfyllda sprutan kan inte återanvändas. Kassera den använda sprutan omedelbart efter användning i en behållare för stickande och skärande avfall.

Förvaring av den förfyllda Ziextenzo-sprutan

1. Förvara den blisterförpackade förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.
2. Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). **Får ej frysas.**
3. Före användning ska du ta ut den förfyllda sprutan ur kylskåpet och låta Ziextenzo nå rumstemperatur (högst 35 °C) i ungefär 15-30 minuter.
4. **Använd inte** den förfyllda sprutan efter utgångsdatumet som anges på kartongen eller sprutetiketten. Om utgångsdatumet har passerats ska du lämna in hela förpackningen på apoteket.

Injektionsställe



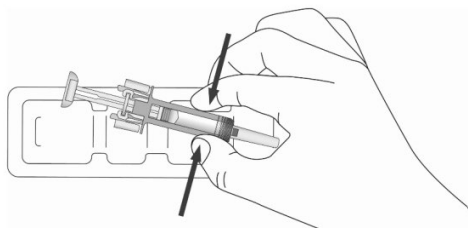
Injektionsstället är platsen på kroppen där du ska använda den förfyllda sprutan.

- Rekommenderat ställe är på framsidan av ett lår. Nedre buken fungerar också, men **inte** området 5 cm runt naveln.
- Välj ett nytt ställe varje gång du ger dig själv en injektion.
- Injicera inte i områden där huden ömmar, har blåmärken, är röd, fnasig eller hård. Undvik områden med ärr eller bristningar.

Om en vårdgivare ger dig injektionen kan ett ställe på utsidan av en överarm användas.

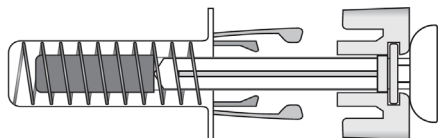
Förbereda den förfyllda Ziextenzo-sprutan för användning

1. Ta ut kartongen med den blisterförpackade förfyllda sprutan ur kylskåpet och låt den stå **öppnad** i ungefär 15-30 minuter så att den når rumstemperatur.
2. När du är redo att använda den förfyllda sprutan öppnar du blisterförpackningen och tvättar händerna noggrant med tvål och vatten.
3. Rengör injektionsstället med en spritservett.
4. Ta ut den förfyllda sprutan ur blisterförpackningen genom att hålla mitt på den enligt bilden nedan. Håll inte i kolven. Håll inte i nålhylsan.



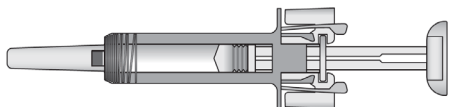
5. Kontrollera att det genomskinliga nålskyddet av plast är beläget över sprutcyklerns kolv. Om inte det genomskinliga nålskyddet av plast täcker nålhylsan (enligt nedan) har sprutans nålskydd utlösts. **ANVÄND INTE** en sådan spruta, ta en ny. Figuren nedan visar en spruta som är redo att användas.
6. Inspektera den förfyllda sprutan. Vätskan ska vara klar. Dess färg kan variera från färglös till något gulaktig. Du kanske ser en liten luftbubbla i vätskan. Det är normalt. **Använd inte** den förfyllda sprutan om några andra partiklar och/eller missfärgningar observeras.
7. **Använd inte** om sprutan är trasig eller har utlösts. Lämna in den förfyllda Ziextenzo-sprutan och förpackningen på apoteket.

UTLÖST enhet – ANVÄND INTE



I den här konfigurationen är nålskyddet UTLÖST – ANVÄND INTE den förfyllda sprutan

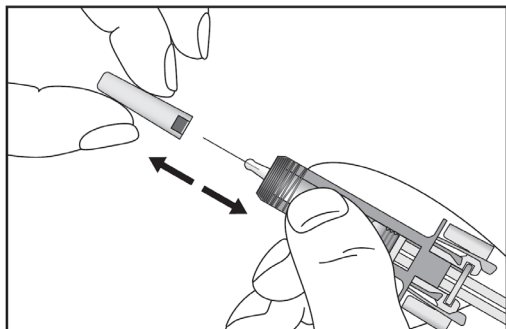
Enhet som är REDO ATT ANVÄNDAS



I den här konfigurationen är INTE nålskyddet UTLÖST, den förfyllda sprutan är redo att användas

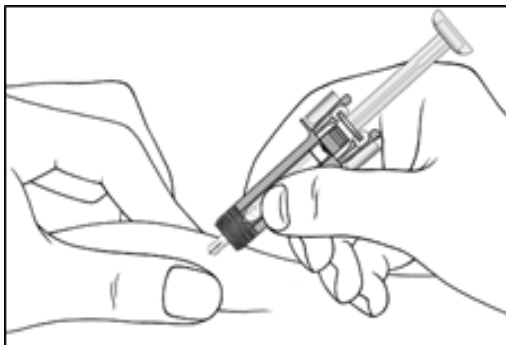
Så här använder du den förfyllda Ziextenzo-sprutan

1



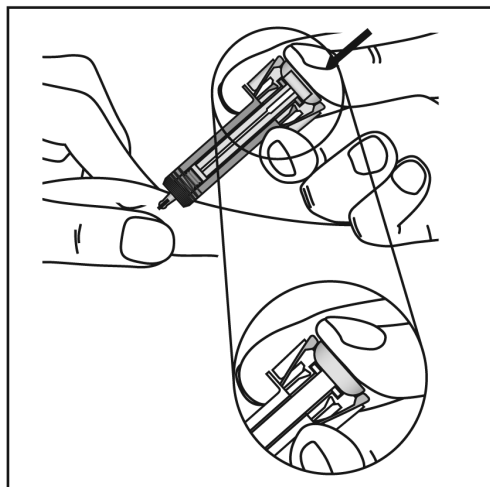
Dra varsamt av nålhylsan rakt ut. Kassera nålhylsan. Du kanske ser en droppe vätska i slutet av nålen. Det är normalt.

2



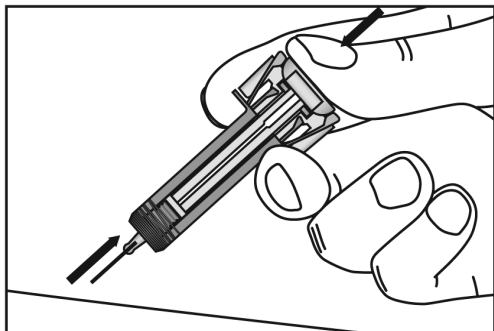
Nyp försiktigt ihop huden på injektionsstället och stick in nålen såsom visas. Tryck in nålen hela vägen så att allt läkemedel kan administreras.

3



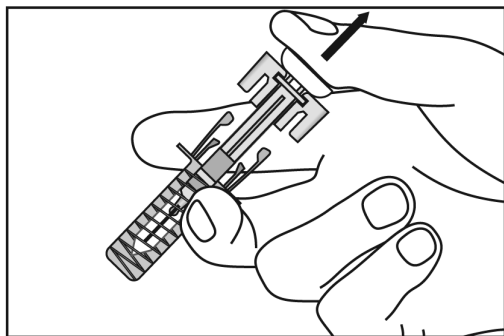
Håll den förfyllda sprutan såsom visas och tryck **långsamt** på kolven **så långt det går** så att kolvtoppen hamnar mellan nålskyddets vingar. Håll kolven helt intryckt medan du håller sprutan på plats i 5 sekunder.

4



Håll kolven helt intryckt medan du försiktigt drar nålen rakt ut ur injektionsstället och huden.

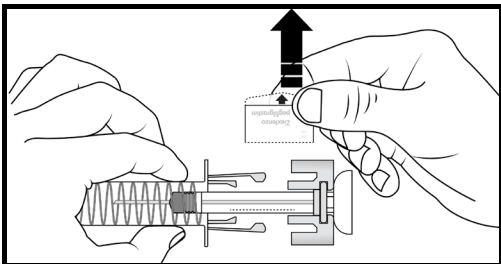
5



Släpp kolven långsamt så att sprutans nålskydd automatiskt täcker den exponerade nålen.

Det kan finnas en liten mängd blod vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller en kompress på injektionsstället och hålla kvar den i 10 sekunder. Gnid inte på injektionsstället. Sätt vid behov fast ett litet plåster på injektionsstället.

6



Endast för hälso- och sjukvårdspersonal

Handelsnamnet på det läkemedel som administreras ska tydligt antecknas i patientjournalen.

Dra av och spara etiketten på den förfyllda sprutan.

Vrid på kolven för att flytta etiketten till en position där du kan dra av sprutetiketten.

Kasseringsanvisningar



Kassera den använda sprutan i en behållare för stickande och skärande avfall (förslutningsbar, punkteringsbeständig behållare).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkaren eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.