

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziextenzo 6 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi* (*pegfilgrastimum*) 0,6 ml süstelahuses. Kontsentratsioon 10 mg/ml põhineb ainult valgusisaldusel**.

* Pegfilgrastiimi valmistatakse r-DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes, millele järgneb konjugeerimine polüetüleenglükooliga (PEG).

** Kontsentratsioon on 20 mg/ml, kui PEG osa on kaasa arvatud.

Selle ravimpreparaadi toimet ei saa võrrelda teise samast terapeutilisest klassist pegüleeritud või pegüleerimata proteiiniga. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 30 mg sorbitooli (E 420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstitav ravim).

Läbipaistev, värvitu kuni kergelt kollakas süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neutropeenია kestuse ja febrilise neutropeenია esinemissageduse vähendamine täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloolumulise kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ziextenzo'ga peab alustama ja juhendama arst, kellel on onkoloogia- ja/või hematoloogiaalased kogemused.

Annustamine

Iga keemiaravitsükli korral soovitatakse kasutada üks 6 mg annus (üks süstel) Ziextenzo't manustatuna vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi.

Eirirühmad

Lapsed

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus lastel ei laole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamisviis

Ziextenzo on subkutaanseks kasutamiseks.

Süstida tuleb reide, kõhupiirkonda või õlavarde. Ravimpreparaadi käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised hoiatused ja ettevaatusabinõud

Piiratud kliinilised andmed viitavad pegfilgrastiimi ja filgrastiimi samaväärsele toimele tõsisest neutropeeniast taastumise ajale *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) patsientidel (vt lõik 5.1). Pegfilgrastiimi pikaajaline toime AML-i korral ei ole siiski lõplikult selge, mistõttu on selle patsientide rühma ravimisel vaja olla ettevaatlik.

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) võib edendada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ning sarnast toimet võib täheldada ka mõnede müeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Pegfilgrastiimi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud müelodüsplastilise sündroomiga, kroonilise müeloidse leukeemiaga ja sekundaarse AML-iga patsientidel, mistõttu ei tohi seda nende patsientide raviks kasutada. Eriti hoolikas peab olema kroonilise müeloidse leukeemia blastse transformatsiooni eristamisel AML-ist.

Pegfilgrastiimi efektiivsus ja ohutus *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele vanuses < 55 aastat ja tsütogeneetikaga t(15;17) ei ole lõplikult selge.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust kõrgdoosis keemiaravi saavatel patsientidel ei ole uuritud. Seda ravimit ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuste ületamiseks.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

G-CSF-i manustamise järgselt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, ennekõike interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraate või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud (vt lõik 4.8).

Kopsuhaiguse nähtude, näiteks kõha, palaviku ja hingelduse tekkimine koos kopsuinfiltraatide röntgenoloogiliste nähtudega ja kopsu funktsiooni halvenemine koos neutrofiilide arvu kasvuga võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) esialgsed sümptomid. Sellisel juhul tuleb ravi pegfilgrastiimiga arsti otsuse alusel katkestada ja ravida asjakohaselt (vt lõik 4.8).

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Glomerulonefriidi juhtumid lahenesid üldiselt pärast annuse vähendamist või filgrastiimi või pegfilgrastiimi manustamise katkestamist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi tulemusi.

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärast sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Pegfilgrastiimi manustamise järgselt on teatatud üldiselt asümptomaatilise splenomegalia ja põrnarebendi tekkest, sealhulgas mõnest letaalsest juhust (vt lõik 4.8). Seetõttu peab hoolikalt (kliiniliselt või ultraheliuuringu abil) jälgima põrna suurst. Põrnarebendi diagnoosi tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Trombotsütopeenia ja aneemia

Ravi pegfilgrastiimiga ei hoia ära trombotsütopeeniat ega aneemiat, kui müelosupressiivset keemiaravi jätkatakse täielikus annuses ettenähtud skeemi kohaselt. Soovitav on kontrollida regulaarselt trombotsüütide arvu ja hematokriti. Eriti ettevaatlik peab olema, manustades monoteraapiana või kombinatsioonis keemiaravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada rasket trombotsütopeeniat.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.8). Rinna- ja kopsuvähiga patsiente tuleb jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Sirprakuline aneemia

Sirprakulise aneemia kriisi on seostatud pegfilgrastiimi kasutamisega sirprakulist aneemiat põdevatel või selle kandlusega patsientidel (vt lõik 4.8). Seepärast peab arst olema ettevaatlik, määraates ravi pegfilgrastiimiga sirprakulist aneemiat põdevatele või selle kandlusega patsientidele, jälgima vajalikke kliinilisi parameetreid ja laboratoorseid analüüse ning olema tähelepanelik selle ravimi kasutamisel tekkida võiva splenomegalia ja vasooklusiivse kriisi suhtes.

Leukotsütoos

Vähem kui 1%-l pegfilgrastiimiga ravitavatest patsientidest on täheldatud vere valgeliblede üldarvu $100 \times 10^9/l$ või rohkem. Sellisest leukotsütoosi astmest otseselt tulenevaid kahjulikke kõrvalmõjusid ei ole täheldatud. Selline leukotsüütide arvu suurenemine on mööduv, tekib tavaliselt 24...48 tundi pärast manustamist ja vastab selle ravimi farmakodünaamilisele mõjule. Koosõlas kliinilise toime ning leukotsütoosi tekkevõimalusega tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida leukotsüütide arvu. Kui leukotsüütide üldarv pärast eeldatavat madalseisu ületab $50 \times 10^9/l$, tuleb selle ravimi manustamine otsekohe lõpetada.

Ülitundlikkus

Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a anafülaktiliste reaktsioonide tekkest pärast esmakordset või korduvat manustamist. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi pegfilgrastiimiga püsivalt lõpetada. Ärge manustage pegfilgrastiimi patsientidele, kellel on

anamneesis ülitundlikkus pegfilgrastiimi või filgrastiimi suhtes. Tõsise allergilise reaktsiooni tekkides tuleb rakendada kohast ravi ning patsienti hoolikalt jälgida mitme päeva jooksul.

Stevensi-Johnsoni sündroom

Pegfilgrastiimraviga seoses on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kui patsiendil on pegfilgrastiimi kasutamise ajal tekkinud SJS, ei tohi tal pegfilgrastiimravi enam kunagi uuesti alustada.

Immunogeensus

Sarnaselt kõikide ravi eesmärgil kasutatavate valgulist ainetega on immunogeensusvõimalus. Pegfilgrastiimivastaste antikehade tekkesagedus on üldiselt madal. Sarnaselt kõikide bioloogiliste ravimitega võivad tekkida seonduvad antikehad, kuid praeguseni ei ole neid seostatud neutraliseeriva aktiivsusega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt C-reaktiivne valk ja vere valgeliblede) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Muud hoiatused

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust vere tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel või tervetel doonoritel ei ole piisavalt hinnatud.

Luuüdi suurenenud hematopoeetilist aktiivsust, mis on vastus kasvufaktoriga ravile, on täheldatud transitoorse positiivse leiuna luukoe radioloogilistel uuringutel. Seda tuleb arvestada luukoe radioloogiliste uuringute interpreteerimisel.

Abiained

Ravim sisaldab 30 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 50 mg/ml. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude potentsiaalse tundlikkuse tõttu tsütotoksilise keemiaravi suhtes tuleb pegfilgrastiimi manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi. Kliinilistes uuringutes on pegfilgrastiimi ohutult manustatud 14 päeva enne keemiaravi. Pegfilgrastiimi samaaegset kasutamist mõne keemiaravi preparaadiga ei ole patsientidel hinnatud. Loomkatsetes on näidatud, et pegfilgrastiimi manustamine koos 5-fluorouratsiili (5-FU) või muude antimetaboliitidega potentseerib müelosupressiooni.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliinilistes uuringutes konkreetselt uuritud.

Võimalikku koostoimet liitiumiga, mis samuti soodustab neutrofiilide vabanemist, ei ole konkreetselt uuritud. Ei ole tõendeid selle kohta, et selline koostoime oleks kahjulik.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud keemiaravi saavatel (nt nitrosouureaga ravitavatel) patsientidel hilise müelosupressiooni korral.

Konkreetsed uuringuid koostoimete ega metabolismi kohta ei ole läbi viidud, kuid kliinilised uuringud ei ole pegfilgrastiimi koostoimet muude ravimitega näidanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pegfilgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pegfilgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed pegfilgrastiimi ja selle metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine pegfilgrastiimiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pegfilgrastiim ei mõjutanud isas- ja emasrottide reproduktiivsust või fertiilsust nädalase kumulatiivse annuse korral, mis oli ligikaudu 6...9 korda suurem soovituslikust annusest inimesele (kehapindala kohta; vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pegfilgrastiim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimetena luuvalust (väga sage ($\geq 1/10$)) ning lihase- ja luuvalust (sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)). Luuvalu oli üldiselt kerge kuni mõõdukas, mööduv ja allus enamikul patsientidest standardsetele valuvaigistitele.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus tekkisid aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas nahalööve, utrikaaria, angioödeem, düspnoe, erüteem, õhetus ja hüpotensioon. Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel võib aeg-ajalt tekkida tõsine allergiline reaktsioon, k.a anafülaksia (vt lõik 4.4).

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist keemiaravi saavatele kasvajaga patsientidele on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; vt lõik 4.4 ja allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Aeg-ajalt võib tekkida splenomegalia, mis on üldjuhul asümptomaatiline.

Pärast pegfilgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud põrnarebendist, k.a mõned fataalsed juhud (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, k.a interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos. Aeg-ajalt on esinenud juhte, mis on viinud hingamispuudulikkuse või ARDS-i tekkeni, mis võib olla fataalne (vt lõik 4.4).

Sirprakulise aneemiaga või selle kandlusega patsientidel on teatatud sirprakulise kriisi üksikjuhtudest (aeg-ajalt sirprakulisusega patsientidel, vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on kirjeldatud kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüs- teemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Hea-, pahaloomu- lised ja täpsustama- ta kasvaja- (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Müelodüsplasti- line sündroom ¹ Äge müeloidne leukeemia ¹	
Vere ja lümfi-süs- teemi häired		Trombot- sütopeenia ¹ Leukotsütoos ¹	Sirprakuline aneemia koos kriisiga ² Splenomegalia ² Põrnarebend ²	
Immuun- süsteemi häired			Ülitundlikkus- reaktsioonid Anafülaksia	
Ainevahetus ja toitumis- häired			Kusihappe sisalduse tõus	
Närvisüste- mi häired	Peavalu ¹			
Vaskulaarse d häired			Kapillaaride lekke sündroom ¹	Aortiit
Respira- toorsed, rindkere ja medias- tiinumi häired			Ägeda respiratoorse distressi sündroom ² Pulmonaalsed kõrvaltoimed (interstitsiaalne pneumoonia, kopsuõdeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos) Hemoptüüs	Pulmonaaln e hemorraagia
Seedetrakti häired	Iiveldus ¹			

MedDRA organsüs- teemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) ^{1,2} Kutaanne vaskuliit ^{1,2}	Stevensi- Johnsoni sündroom
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Lihaste ja luustiku valu (müalgia, artralgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu)		
Neerude ja kuseteede häired			Glomerulonefriit ²	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid		Süstekoha valu ¹ Mitte- kardiaalne valu rindkeres	Süstekoha reaktsioonid ²	
Uuringud			Laktaat- dehüdrogenaasi ja aluselise fosfataasi tõus ¹ ALAT ja ASAT LFT ajutine tõus ¹	

¹ Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud müügiloa väljastamise aluseks olnud randomiseeritud, kontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanutega. Sageduskategooria hinnang põhineb statistilisel arvutusel 1576 patsiendi kohta, kellele manustati pegfilgrastiimi üheksas randomiseeritud kliinilises uuringus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aeg-ajalt on teatatud Sweet'i sündroomi juhtudest, ehkki mõnel juhul võib oma osa olla hematoloogilisel kasvaja.

Aeg-ajalt on pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel ei ole teada.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus on esinenud süstekoha reaktsioone, sealhulgas süstekoha erüteem (aeg-ajalt) ja süstekoha valu (sage).

Sageli on teatatud leukotsütoosijuhtudest (leukotsüütide üldarv > 100 × 10⁹/l; vt lõik 4.4).

Tsütotoksilise keemiaravi järgselt pegfilgrastiimi saanud patsientidel oli aeg-ajalt kusiha ja aluselise fosfataasi kontsentratsioonide vähest kuni mõõdukat pöörduvat tõusu ilma kliiniliste ilminguteta ning aeg-ajalt laktaatdehüdrogenaasi kontsentratsiooni vähest kuni mõõdukat pöörduvat tõusu ilma kliiniliste ilminguteta.

Keemiaravi saanud patsientidel täheldati sageli iiveldust ja peavalu.

Patsientidel, kellele manustatakse pegfilgrastiimi tsütotoksilise keemiaravi järgselt, on aeg-ajalt täheldatud maksatalitluse laboratoorsete näitajate –alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) –aktiivsuse suurenemist. Sellised suurenemised on mööduvad ja lähteväärtused taastuvad.

Epidemioloogilises rinna- ja kopsuvähiga patsientide uuringus on täheldatud MDSi/AMLi riski suurenemist pärast ravi Ziextenzo'ga keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal (vt lõik 4.4).

Sageli on teatatud trombotsütoopenia juhtudest.

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitaval või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kogemus lastel on piiratud. Väikestel lastel vanuses 0...5 aastat on täheldatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust (92%) võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 ja 12...21 aastat, vastavalt (80% ja 67%) ning täiskasvanutega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli luuvalu (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Piiratud arvule tervetele vabatahtlikele ja mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele on subkutaanselt manustatud üksikannuseid 300 mikrogrammi/kg ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mis tekkisid isikutel, kellele manustati pegfilgrastiimi väiksemaid annuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleeriv faktor; ATC-kood: L03AA13

Ziextenzo on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) on glükoproteiin, mis reguleerib neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Pegfilgrastiim on inimese rekombinantse G-CSF-i (r-metHuG-CSF-i) kovalentne konjugaat ühe 20 kd polüetüleenglükooli (PEG) molekuliga. Pegfilgrastiim on väiksema neerukliirensi tõttu filgrastiimi püsivam vorm.

Pegfilgrastiimil ja filgrastiimil on tõendatud olevat identne toime, need kutsuvad esile neutrofiilide arvu märgatava kasvu perifeerses veres 24 tunni jooksul koos monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu väheses kasvuga. Sarnaselt filgrastiimile on pegfilgrastiimi toimele produtseeritud neutrofiilidel normaalne või parem funktsioon, nagu näitavad kemotaktilise ja fagotsütaarse funktsiooni testid. Nagu teistelgi vereloome kasvuteguritel, on G-CSF-il ilmnenu *in vitro* inimese endoteelirakke stimuleerivaid

omadusi. G-CSF võib soodustada müeloidsete rakkude, sealhulgas arvatud pahaloomuliste rakkude kasvu *in vitro* ja samasugust toimet võib näha ka mõningatele mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Kahes randomiseeritud topeltpimemeetodil tehtud uuringus suure riskiga II...IV staadiumi rinnavähi patsientidega, kes said müelosupressiivset keemiaravi doksorubitsiini ja dotsetakseeliga, vähenes pegfilgrastiimi ühekordse annuse kasutamisel üks kord tsükli jooksul neutroopenia kestus ja febrilise neutroopenia esinemissagedus samamoodi kui filgrastiimi igapäevasel manustamisel (manustamise mediaankestus oli 11 päeva). Kasvufaktori toetuseta on sama raviskeemi tulemusel tekkinud 4. astme neutroopenia keskmine kestus 5...7 päeva ja febrilise neutroopenia esinemissagedus 30...40%. Ühes uuringus (n = 157), milles kasutati pegfilgrastiimi kindlaksmääratud annuses 6 mg, oli 4. astme neutroopenia keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,8 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,6 päeva (vahe 0,23 päeva, 95% CI -0,15, 0,63). Kogu uuringu jooksul esines febrilset neutroopeniat 13% patsientidel, keda raviti pegfilgrastiimiga, ja 20% patsientidel, keda raviti filgrastiimiga (vahe 7%, 95% CI -19%, 5%). Teises uuringus (n = 310), milles kasutati vastavalt kehakaalule korrigeeritud annust (100 µg/kg), oli 4. astme neutroopenia keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,7 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,8 päeva (vahe 0,03 päeva, 95% CI -0,36, 0,30). Febrilise neutroopenia üldine esinemissagedus pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli 9% ja filgrastiimiga ravitud patsientidel 18% (vahe 9%, 95% CI -16,8%, -1,1%).

Topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus hinnati pegfilgrastiimi mõju febrilise neutroopenia esinemissagedusele rinnanäärmevähi patsientidel pärast keemiaravi, millega seotud febrilise neutroopenia esinemissagedus on 10...20% (4 ravitsükli dotsetakseeliga 100 mg/m² iga 3 nädala järel). Üheksasaja kahekümne kaheksale patsiendile manustati igas ravitsükli juhuvalikuna kas üks annus pegfilgrastiimi või platseebot umbes 24 tundi pärast keemiaravi (2. päeval). Juhuvallikuna pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli febrilset neutroopeniat vähem kui platseeborühmas (1% versus 17%, p < 0,001). Febrilise neutroopenia kliinilise diagnoosiga seonduvate hospitaliseerimiste ja intravenoosse antibiootilise ravi vajadus oli pegfilgrastiimi rühmas väiksem kui platseeborühmas (vastavalt 1% versus 14%, p < 0,001 ja 2% versus 10%, p < 0,001).

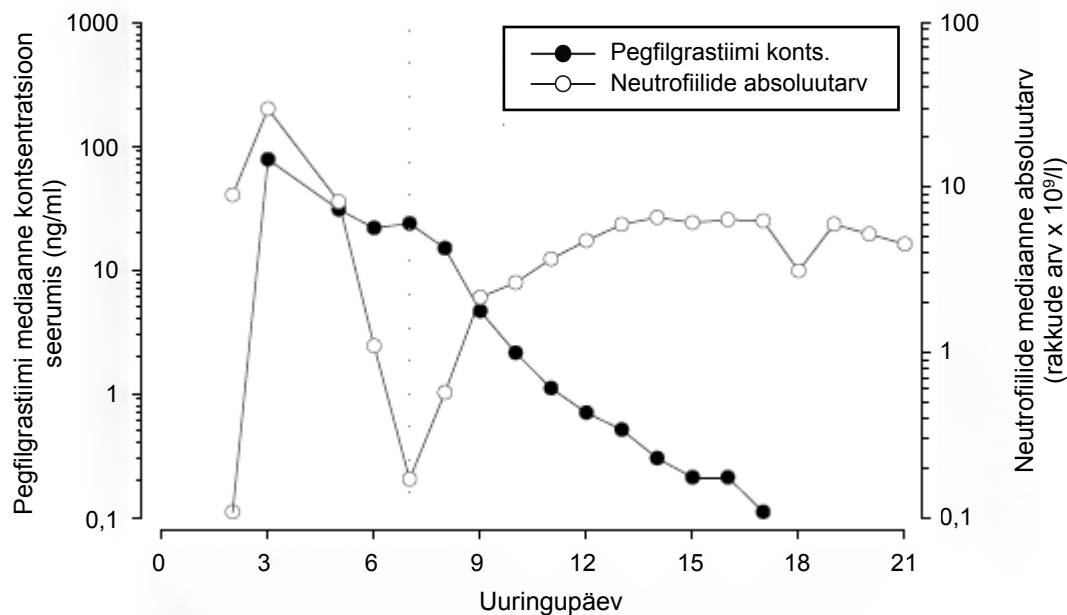
Väikeses (n = 83) II faasi topeltpimemeetodil tehtud randomiseeritud uuringus võrreldi *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel pegfilgrastiimi (ühekordne annus 6 mg) filgrastiimiga, manustatuna induktsioonkemoterapia vältel. Raskest neutroopeniast taastumise aja mediaanväärtus oli hinnanguliselt 22 päeva mõlemas uuringugrupis. Pikaajalisi tulemusi ei uuritud (vt lõik 4.4).

II faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus sarkoomiga lastel (n = 37), kellele manustati pegfilgrastiimi 100 mikrogrammi/kg pärast 1. keemiaravitsükli vinkristiini, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (VAdriaC/IE), täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat pikema kestusega (8,9 päeva) tõsist neutroopeniat (neutrofiilid < 0,5 × 10⁹/l) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 6 päeva ja 3,7 päeva) ning täiskasvanutel. Lisaks täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat febrilise neutroopenia suuremat esinemissagedust (75%) võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 70% ja 33%) ning täiskasvanutega (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast pegfilgrastiimi ühekordset nahaalust annust saavutatakse pegfilgrastiimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis 16...120 tundi pärast annustamist ja pegfilgrastiimi kontsentratsioonid seerumis säilivad müelosupressiivsele keemiaravile järgneva neutroopenia vältel. Pegfilgrastiimi eliminatsioon ei ole lineaarne annusega; pegfilgrastiimi kliirens seerumis väheneb annuse suurenedes. Pegfilgrastiim näib elimineeruvat põhiliselt neutrofiilide vahendatud kliirensiga, mis kõrgemate annuste puhul küllastub. Kliirensimehhanismi iseregulatsiooni tõttu väheneb pegfilgrastiimi kontsentratsioon neutrofiilide taastumise algul seerumis kiiresti (vt joonis 1).

Joonis 1. Pegfilgrastiimi seerumkontsentratsiooni ja neutrofiilide absoluutarvu mediaanväärtuste profiilid keemiaravi saavatel patsientidel pärast 6 mg ühekordset süstimist



Neutrofiilide poolt vahendatava kliirensimehhanismi tõttu ei mõjuta neeru- või maksakahjustused eeldatavalt pegfilgrastiimi farmakokineetikat. Avatud ühekordse annuse uuringus (n = 31) ei mõjutanud neerukahjustuse erinevad staadiumid, kaasa arvatud terminaalne neerupuudulikkus pegfilgrastiimi farmakokineetikat.

Eakad

Piiratud andmete kohaselt on pegfilgrastiimi farmakokineetika eakatel (> 65 aastat) samasugune kui täiskasvanutel.

Lapsed

Pegfilgrastiimi farmakokineetikat uuriti 37 sarkoomiga lapsel, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 mikrogrammi/kg pärast VAdriaC/IE keemiaravi lõppu. Noorimas vanusegrupis (0...5-aastased) oli pegfilgrastiimi keskmine süsteemne saadavus (AUC) ($\pm$ standardhälve) $47,9 \pm 22,5$ mikrogrammi h/ml suurem kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt $22,0 \pm 13,1$ mikrogrammi h/ml ja $29,3 \pm 23,2$ mikrogrammi h/ml) (vt lõik 5.1). Välja arvatud noorimas vanuserühmas (0...5 aastat), oli keskmine AUC lastel patsientidel sarnane täiskasvanud patsientide omaga, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 mikrogrammi/kg pärast kõrge riskitasemega II...IV staadiumi rinnanäärme vähi keemiaravi lõppu doksorubitsiini ja dotsetakseeliga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed traditsioonilistel korduvtoksilisuse uuringutel näitasid eeldatavat farmakoloogilist toimet, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälist vereloomet ja põrna suurenemist.

Pegfilgrastiimi subkutaansel manustamisel tiinetele rottidele nende järglastel kõrvaltoimeid ei täheldatud, kuid küülikutel põhjustas pegfilgrastiim loote toksilisust (tiinuse katkemist) kumulatiivses annuses, mis ületab ligikaudu 4-kordselt annust inimesele. Seda ei täheldatud, kui tiinetele küülikutele manustati pegfilgrastiimi annuses, mis vastab soovituslikule annusele inimesel. Loomkatses rottidega leiti, et pegfilgrastiim võib läbida platsentaarbarjääri. Loomkatses rottidega ei mõjutanud subkutaanselt manustatud pegfilgrastiim reproduktiivsust, fertiilsust, ovulatsioonitsükli, paaritumisevahelist perioodi ja paaritumist ning emakasisesest elulemust. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Sorbitool (E 420)
Polüsorbaat 20
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, eriti naatriumkloriidi lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Ziextenzo't võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 35 °C) ühekordselt mitte üle 120 tunni. Rohkem kui 120 tunniks toatemperatuurile jäetud Ziextenzo tuleb ära visata.

Mitte lasta külmuda. Kogemata ühekordselt vähem kui 24 tunniks külmumistemperatuurile jätmise ei kahjusta Ziextenzo stabiilsust.

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel (I tüüpi klaas) koos kummist kolvikorgi (bromobutüülkummi, lateksivaba), kolvivarda, roostevabast terasest 29 G nõela ning kummist nõelakattega (termoplastne elastomeer, lateksivaba) ja automaatse nõelakaitsega.

Üks süstel sisaldab 0,6 ml süstelahust.

Blisterümbrisega pakend, milles on üks süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb kontrollida, kas Ziextenzo lahus sisaldab nähtavaid osakesi. Süstida tohib ainult selget ja värvitut kuni kergelt kollakat lahust.

Ülemäärasel raputamisel võib pegfilgrastiim agregeeruda, mis muudab selle bioloogiliselt inaktiivseks.

Laske süstlil enne kasutamist 15...30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1327/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sandoz GmbH
Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziextenzo 6 mg süstelahus süstlis
pegfilgrastiim (pegfilgrastimum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml (10 mg/ml) süstelahuses.

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, sorbitool (E 420), polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 automaatse nõelakaitsega süstel, mis sisaldab 0,6 ml süstelahust.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

NB! Enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida tugevat raputamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1327/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ziextenzo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziextenzo 6 mg süstelahus
pegfilgrastiim (pegfilgrastimum)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

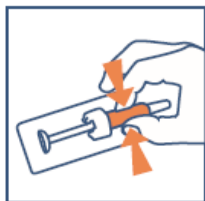
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

S.c.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI MÄRGISTUS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ziextenzo 6 mg süstelahus
pegfilgrastiim (pegfilgrastimum)
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ziextenzo 6 mg süstelahus süstlis pegfilgrastiim (pegfilgrastimum)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ziextenzo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ziextenzo kasutamist
3. Kuidas Ziextenzo't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ziextenzo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ziextenzo ja milleks seda kasutatakse

Ziextenzo sisaldab toimeainena pegfilgrastiimi. Pegfilgrastiim on biotehnoloogia abil *E. coli* bakterites toodetav proteiin (valk). See kuulub proteiinide rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks, ja on väga sarnane inimese enda kehas toodetavale looduslikule proteiinile (granulotsüütide kolooniat stimuleerivale faktorile).

Ziextenzo't kasutatakse tsütotoksilise keemiaravi (kiiresti kasvavaid rakke hävitavate ravimite) manustamisel tekkida võiva neutropeenias (vere valgeliblede arvu vähenemine) kestuse lühendamiseks ja palavikuga neutropeenias (vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga) esinemise vähendamiseks. Vere valgelibled on tähtsad, sest need aitavad organismil võidelda infektsiooniga. Need rakud on keemiaravi mõju suhtes väga tundlikud ja nende arv kehas võib keemiaravi mõjul väheneda. Kui vere valgeliblede arv väheneb, võib neid jääda kehasse liiga vähe, et bakteritega võidelda, ja suureneb infektsiooni tekkimise oht.

Arst on määranud teile Ziextenzo't selleks, et ergutada luuüdi (vereliblesid produtseeriv luu osa) tootma rohkem vere valgeliblesid, mis aitavad kehal infektsiooniga võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Ziextenzo kasutamist

Ziextenzo't ei tohi kasutada

- kui olete pegfilgrastiimi, filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ziextenzo kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus, näoturse (anafülaksia), punetus ja õhetus, nahalööve ja sügelus nahal;
- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ingl ARDS) näht;

- kui teil tekib mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:
 - paistetust või tursed, millega võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetust ja täitumistunne ning üldine väsimustunne;
 Need võivad olla sümptomid, mis iseloomustavad kapillaaride lekke sündroomiks nimetatavat seisundit, mis põhjustab vere leket väikestest veresoontest teie kehasse. Vt lõik 4;
- kui teil tekib valu ülakõhus või valu vasaku õla tipus. See võib olla põrnaprobleemi näht (splenomegalia);
- kui teil on hiljuti olnud tõsine kopsuinfektsioon (pneumoonia), vedelik kopsus (kopsuõdeem), kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus) või ebatavaline leid rindkere röntgenülesvõttel (kopsuinfiltraadid);
- kui teil tekivad mis tahes kõrvalkaldu vererakkude arvus (nt valgete vererakkude arvu tõus või aneemia) või vereliistakute arvu langus, mistõttu väheneb vere hüübimisvõime (trombotsütopeenia). Arst võib pidada vajalikuks teie põhjalikumalt jälgimist;
- kui teil on sirprakuline aneemia. Arst võib pidada vajalikuks teie seisundi põhjalikumalt jälgimist;
- kui teil on rinna- või kopsuvähk, võib Ziextenzo manustamine keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal suurendada müelodüsplastilise sündroomi (MDS) nimelise vere väheelse seisundi või ägeda müeloidse leukeemia (AML) nimelise verevähki riski. Sümptomite hulka võivad kuuluda väsimus, palavik ja kergesti tekkivad verevalumid või veritsus;
- kui teil on ootamatud allergianähud, nt lööve, sügelus või nõgestõbi nahal; näo, huulte, keele või teiste kehaosade turse, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus – need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud;
- kui teil on aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid; sellest on vähiga patsientide ja tervete doonorite puhul harva teatatud. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Teie arst määrab teile sageli vere ja uriini kontrollanalüüsid, sest pegfilgrastiim võib kahjustada pisikesi filtreid teie neerudes (glomerulonefriit).

Seoses Ziextenzo kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (Stevensi-Johnsoni sündroom). Kui märkate ükskõik millist lõigus 4 kirjeldatud sümptomit, lõpetage Ziextenzo kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole.

Te peate arstiga arutama verevähki tekke ohtu. Kui teil tekib verevähk või on suurem tõenäosus selle tekkeks, ei tohi te Ziextenzo't kasutada, välja arvatud arsti soovitusel.

Ravivastuse kadumine pegfilgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile pegfilgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad pegfilgrastiimi toime.

Muud ravimid ja Ziextenzo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Pegfilgrastiimi kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Tähtis on öelda arstile:

- kui olete rase;
- arvate end olevat rase või
- kavatsete rasestuda.

Kui te rasestute ravi ajal Ziextenzo'ga, palun teavitage sellest oma arsti.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Ziextenzo'ga ravi ajal, kui arst ei ole teile öelnud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ziextenzo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ziextenzo sisaldab sorbitooli (E 420) ja naatriumi.

Ravim sisaldab 30 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 50 mg/ml.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Ziextenzo't kasutada

Ziextenzo on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest.

Kasutage Ziextenzo't alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaline annus on 6 mg ühe subkutaanse (nahaaluse) süstena kasutades süstlit vähemalt 24 tundi pärast viimast keemiaravi annust iga keemiaravitsükli lõpus.

Ziextenzo süstimine endale

Arst võib otsustada, et teil on mugavam Ziextenzo't endale ise süstida. Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke ennast ise süstida, kui seda ei ole teile õpetatud.

Juhiste saamiseks selle kohta, kuidas Ziextenzo't endale ise süstida, lugege palun lõiku käesoleva infolehe lõpus.

Ärge raputage Ziextenzo't tugevasti, sest see võib mõjutada ravimi aktiivsust.

Kui te kasutate Ziextenzo't rohkem, kui ette nähtud

Kui kasutate Ziextenzo't rohkem kui ette nähtud, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate Ziextenzo't süstida

Kui te süstite end ise ja olete unustanud Ziextenzo annuse manustamata, küsige arstilt nõu, millal peaksite süstima järgmise annuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:

- paistetus või tursed, millega võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.

Need võivad olla sümptomid, mis iseloomustavad aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkivat seisundit, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- luuvalu; teie arst soovitab, millist ravimit saate luuvalu leevendamiseks võtta;
- iiveldus ja peavalu.

Sagedad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- valu süstekohal;
- üldine valu ning liigeste ja lihaste valu;
- teie veres võivad tekkida muutused, mis on leitavad tavapäraste vereproovidega; teie vere valgeliblede sisaldus võib lühiajaliselt tõusta; teie vereliistakute arv võib langeda, mis võib põhjustada verevalumeid.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilist tüüpi reaktsioonid, sealhulgas punetus ja õhetus, nahalööve ning kõrgeenenud sügelevad nahapiirkonnad;
- tõsised allergilised reaktsioonid, k.a anafülaksia (nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus, näoturse);
- põrna suurenemine;
- põrna rebend; mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. On tähtis, et võtate arstiga otsekohe ühendust, kui tunnete valu vasakul ülakõhus või vasemas õlas, sest tegemist võib olla põrna probleemiga.
- hingamishäired; kui teil on kõha, palavik ja hingamisraskus, teatage sellest oma arstile;
- Sweet'i sündroom (nahapinnast kõrgemad valulikud ploomikarva nahakahjustused jäsemetel ja mõnikord ka näol ja kaelal ning palavik), mille tekkes võib oma osa olla ka teistel asjaoludel;
- naha vaskuliit (nahaveresoonte põletik);
- väikeste filtrite kahjustus neerudes (glomerulonefriit);
- süstekoha punetus;
- verikõha (hemoptüüs);
- vereloomehaigused (müelodüsplastiline sündroom [MDS] või äge müeloidne leukeemia [AML]).

Harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2.
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia).
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis avaldub punakate märklauataoliste või ringjate laikudena, mille keskel esineb kehatüvel sageli ville, naha koorumisena ning haavanditena suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmas. Naha- ja limaskesta reaktsioonidele võivad eelneeda palavik ja gripile iseloomulikud sümptomid. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Ziextenzo kasutamine ning võtke viivitamata ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ziextenzo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil pärast „Kõlblik kuni ” või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Võite võtta Ziextenzo külmkapist välja ja hoida seda toatemperatuuril (mitte üle 35 °C) mitte kauem kui 120 tundi. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja soojenenud toatemperatuurini (mitte üle 35 °C), tuleb see kas 120 tunni jooksul ära kasutada või ära visata.

Mitte lasta külmuda. Ziextenzo't võib kasutada, kui seda on kogemata külmutatud ühel korral vähem kui 24 tunni jooksul.

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et see on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ziextenzo sisaldab

- Toimeaine on pegfilgrastiim. Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml lahuses.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, sorbitool (E 420), polüsorbaat 20, naatriumhüdrokksiid ja süstevesi. Vt lõik 2 „Ziextenzo sisaldab sorbitooli (E 420) ja naatriumi.“

Kuidas Ziextenzo välja näeb ja pakendi sisu

Ziextenzo on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas süstelahus (süstevedelik) süstlis (6 mg/0,6 ml).

Pakendis on 1 klaasist süstel, millel on kummist kolvikork (bromobutüülkummi, lateksivaba), kolvivarras, roostevabast terasest 29 G nõel ja nõelakate (termoplastne elastomeer, lateksivaba). Süstlil on automaatne nõelakaitse.

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

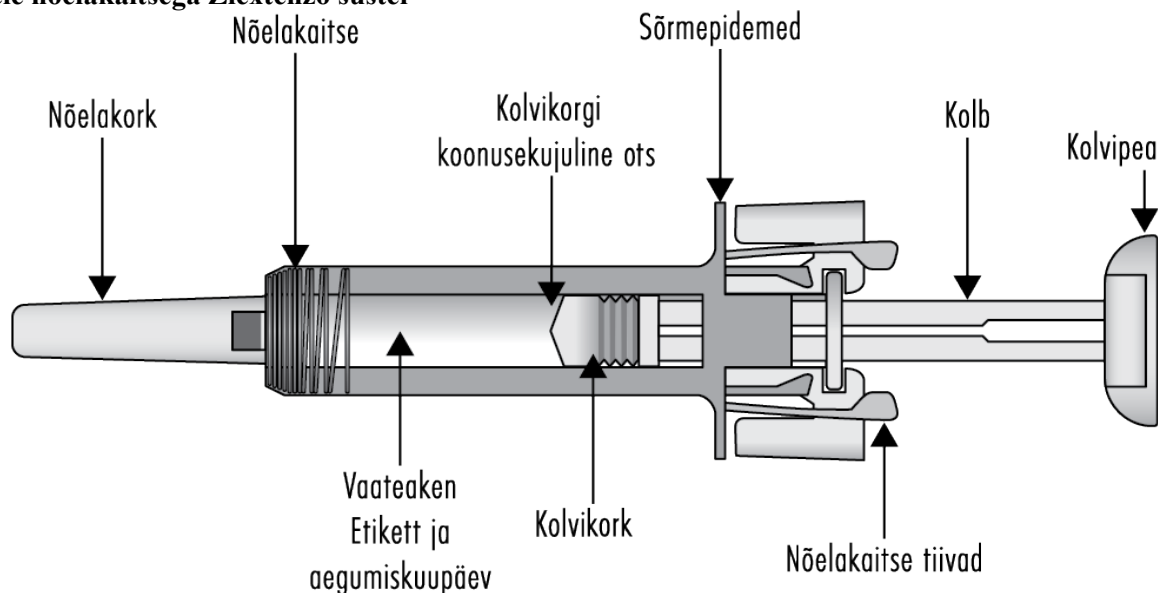
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ziextenzo nõelakaitsega süstli kasutusjuhend

Et aidata ära hoida võimalikke infektsioone ja tagada, et te kasutate seda ravimit õigesti, peate te järgima neid juhiseid.

Lugege need juhised enne süstimist LÕPUNI läbi. On tähtis, et te ei süstiks enne, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker on teile seda õpetanud. Karbis on süstel, mis on eraldi pakitud kilest blisterpakendisse.

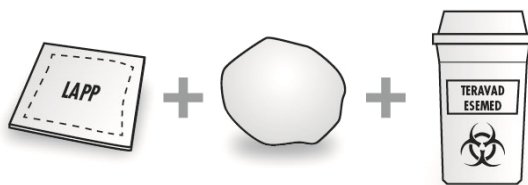
Teie nõelakaitsega Ziextenzo süstel



Pärast ravimi süstimist aktiveerub nõelakaitse ja katab nõela. Nõelakaitse on mõeldud tervishoiutöötajate, hooldajate ja patsientide kaitsmiseks juhuslike nõelatorkevigastuste eest süstimise järel.

Vahendid, mida süstimiseks vajate.

- Alkoholilapp.
- Vatitups või marli.
- Teravate esemete anum.



Tähtis ohutusteave

Ettevaatust! Hoidke süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

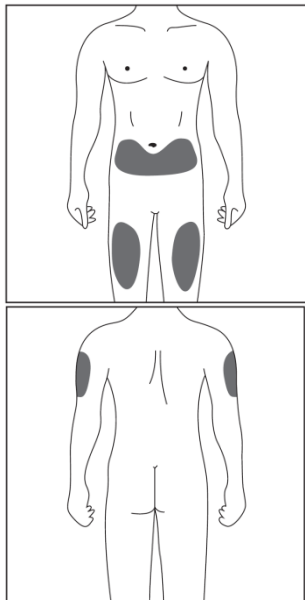
1. Ärge avage karpi enne, kui olete valmis süstlit kasutama.
2. Ärge kasutage süstlit, kui blisterpakend on katki, sest selle kasutamine ei pruugi olla ohutu.
3. Ärge kasutage süstlit, kui blistris on vedelikku. Ärge kasutage süstlit, millel nõelakatte puudub või ei ole kindlalt kinnitatud. Kõigil neil juhtudel tagastage kogu toode koos pakendiga apteeki.
4. Ärge kunagi jätke süstlit järelevalveta kohta, kus see on teistele kättesaadav.
5. Ärge raputage süstlit.
6. Ärge puudutage enne kasutamist nõelakaitse tiibu. Puudutamisel võib nõelakaitse liiga vara aktiveeruda.
7. Ärge eemaldage nõelakatet enne kui vahetult enne süstimist.
8. Süstlit ei tohi korduvalt kasutada. Visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete anumasse.
9. Ärge kasutage süstalt, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kui kukkus pärast nõelakatte eemaldamist maha.

Ziextenzo süstli säilitamine

1. Hoidke blisterpakendis süstlit karbis, valguse eest kaitstult.

2. Hoida külmkapis (2°C...8°C). **Mitte lasta külmuda.**
3. Enne kasutamist võtke süstel külmkapist välja ja laske Ziextenzo'l soojeneda toatemperatuurini (kuni 35 °C) umbes 15...30 minuti jooksul.
4. **Ärge kasutage** süstlit pärast aegumiskuupäeva, mis on näidatud karbil või süstli etiketil. Aegumise korral tagastage kogu pakend apteeki.

Süstekoht



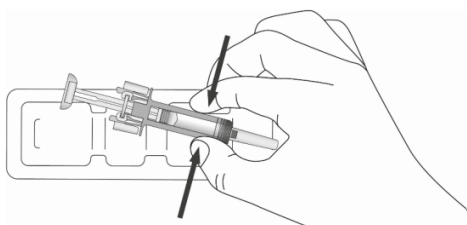
Süstekoht on see koht kehal, kus te süstlit kasutate.

- Soovitatud koht on reite esikülge. Samuti võite kasutada alakõhtu, aga **mitte** 5 cm raadiuses ümber naba.
- Süstides valige iga kord uus koht.
- Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, ketendav või tihkestunud. Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda.

Kui süsti teeb hooldaja, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.

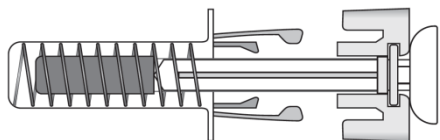
Ziextenzo süstli kasutusvalmis seadmine

1. Võtke karp blisterpakendis süstliga külmkapist välja ja jätke **avamata** umbes 15...30 minutiks, kuni see jõuab toatemperatuurini.
2. Kui olete süstli kasutamiseks valmis, avage blisterpakend ja peske seebi ja veega hoolikalt käed.
3. Puhastage süstekoht alkoholilapiga.
4. Võtke süstel blisterpakendist välja, hoides seda keskelt, nagu joonisel näidatud. Ärge võtke kinni kolvist. Ärge võtke kinni nõelakattest.



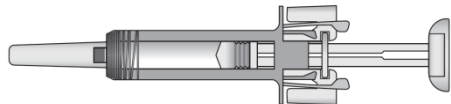
5. Kontrollige, et läbipaistvast plastist nõelakaitse asub klaassüstli toru peal. Kui läbipaistev nõelakaitse katab nõelakatet (nagu allpool näidatud), siis on süstli nõelakaitse aktiveeritud; **ÄRGE** kasutage seda süstlit ja võtke uus. Alltoodud joonis näitab kasutusvalmis süstlit.

Seade AKTIVEERITUD – MITTE KASUTADA



Selles konfiguratsioonis on nõelakaitse AKTIVEERITUD – ÄRGE KASUTAGE süstlit

Seade KASUTUSVALMIS

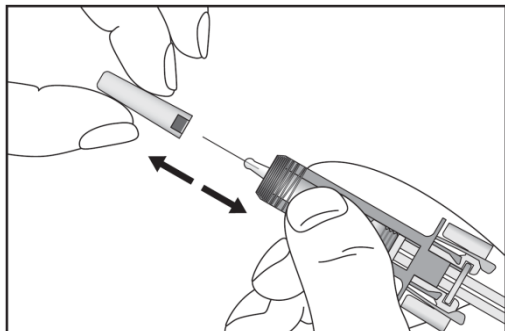


Selles konfiguratsioonis on nõelakaitse AKTIVEERIMATA ja süstel on kasutusvalmis

6. Vaadake süstel üle. Vedelik peab olema läbipaistev. Värvus võib varieeruda värvitust kuni kergelt kollakani. Vedelikus võib olla väike õhumull. See on normaalne. **Ärge kasutage** süstlit, kui näete selles muid osakesi ja/või värvimuutusi.
7. **Ärge kasutage** süstlit, kui see on katki või aktiveerunud. Tagastage Ziextenzo süstel ja pakend apteeki.

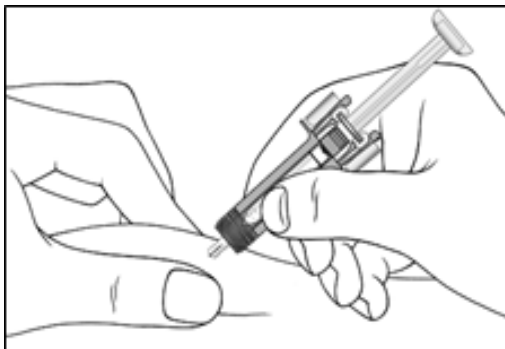
Kuidas Ziextenzo süstlit kasutada

1



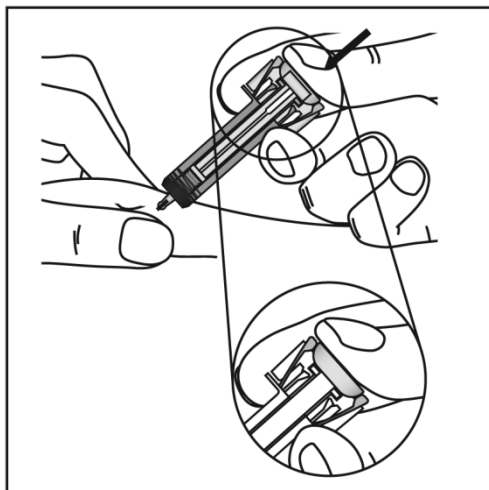
Tõmmake nõelakate ettevaatlikult otse ära. Visake nõelakate ära. Te võite näha nõela otsas vedelikupiiska. See on normaalne.

2



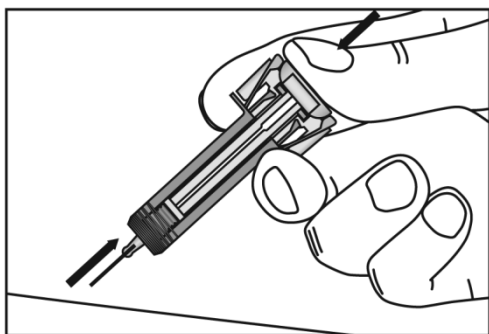
Pigistage süstekohas õrnalt nahka sõrmede vahel ja sisestage nõel, nagu joonisel näidatud. Vajutage nõel tervenisti sisse, et ravim täielikult manustada.

3



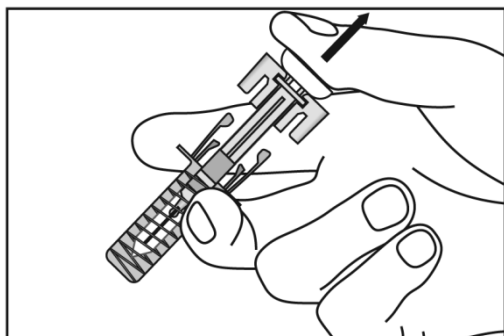
Hoidke süstlit, nagu näidatud, ja vajutage kolb **aeglaselt** alla **nii kaugel kui võimalik**, nii et kolvi pea on täielikult nõelakaitse tiibade vahel. Hoidke kolbi 5 sekundit täielikult allavajutatuna ja süstlit paigal.

4



Hoidke **süstlit täielikult allavajutatuna** ja tõmmake nõel otse süstekohast välja; seejärel laske nahast lahti.

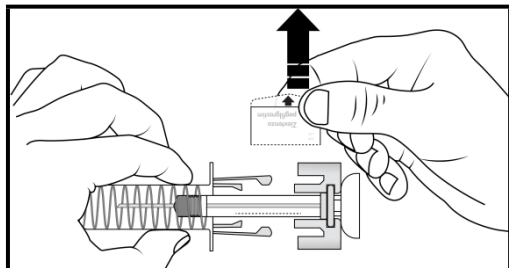
5



Laske kolb aeglaselt lahti ja laske süstla nõelakaitsele automaatselt ümber paljastunud nõela tõmbuda.

Süstekohal võib olla veidi verd. Võite vajutada süstekohale vatitupsu või marli ning seda 10 sekundit hoida. Ärge hõõruge süstekohta. Võite süstekoha vajadusel katta väikese plaastriga.

6



Ainult tervishoiutöötajatele

Manustatud ravimi kaubanduslik nimi tuleb selgelt märkida patsiendi haiguslukku. Eemaldage süstli etikett ja säilitage seda.

Pöörake kolbi, et süstli etikett oleks eemaldamiseks sobivas asendis.

7



Hävitamise juhised

Visake kasutatud süstal teravate esemete anumasse (suletav punktsioonikindel anum).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.