

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ziextzeno 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela**.

* Proizведен u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

** Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago žućasta otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ziextzeno mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jednokratna doza lijeka Ziextzeno od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u djece nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, uključujući i one sa završnim stadijem bolesti bubrega.

Način primjene

Ziextzenzo je namijenjen supkutanoj primjeni.

Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu. Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primjenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opća upozorenja i mjere opreza

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nisu ispitivane u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom AML, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od AML.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s *de novo* AML mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđene.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene G-CSF-a. Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti prethodni znaci akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnici koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište, pegfilgrastim je zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.8). Pratite bolesnike s rakom dojke i pluća zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Anemija srpastih stanica

Krise srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom prepisivati pegfilgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

Leukocitoza

Broj leukocita od $100 \times 10^9/l$ ili više primijećen je u manje od 1% bolesnika koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze. Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakokinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi $50 \times 10^9/l$, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod

bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tijekom primjene pegfilgrastima u bolesnika razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti tog bolesnika liječiti pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih ispitanika i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povisene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti dio 4.8.

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih davatelja nisu odgovarajuće ispitane.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 50 mg/ml. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeloidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena pegfilgrastima i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nisu ispitivane u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pegfilgrastim tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Nužno je donijeti odluku o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na sposobnost reprodukcije ili plodnost mužjaka i ženki štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pegfilgrastim ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često [$\geq 1/10$]) i mišićno-koštana bol (često [$\geq 1/100$ i $< 1/10$]). Bol u kostima je uglavnom bila blaga do umjerena, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često [$\geq 1/1000$ i $< 1/100$]). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, priavljen je manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom ¹ Akutna mijeloična leukemija ¹	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija ¹ Leukocitoza ¹	Anemija srpastih stanica s krizom ² Splenomegalija ² Ruptura slezene ²	
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ¹			
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara ¹	Aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Akutni respiratorični distres sindrom ² Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućna hemoragija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina ¹			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatozna) ^{1,2} Kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgija, bol u udovima, bol u ledima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Glomerulonefritis ²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja ¹ Ne-kardijalna bol u prsištu	Reakcije na mjestu injiciranja ²	
Pretrage			Povišena razina laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze ¹ Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST ¹	

¹ Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

² Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i postojeća hematološka zločudna bolest.

U bolesnika liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mechanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često) kao i bol na mjestu injiciranja (često) javljale su se prilikom prvog ili sljedećih liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita $> 100 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razina laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika, koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećani rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja lijekom Zietoxeno zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije rasta granulocita prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primjećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92%) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80%) i 12-21 godina (67%), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih nuspojava. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktor stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13

Zietoxeno je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom polietilenglikola (PEG) od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa.

Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofili nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, *in vitro*, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloičnim stanicama *in vitro*.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnica s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV, podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan

od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primjećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40%. U jednom ispitivanju (n = 157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95% CI -0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13%, a 20% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7%, 95% CI od -19%, 5%). U drugom ispitivanju (n = 310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4. stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95% CI-0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9%, a 18% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 9%, 95% CI od -16,8%, -1,1%).

U placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnica s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10-20% (docetaxel 100 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnica tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnica randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1% prema 17%, p < 0,001). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1% prema 14%, p < 0,001 te 2% prema 10%, p < 0,001).

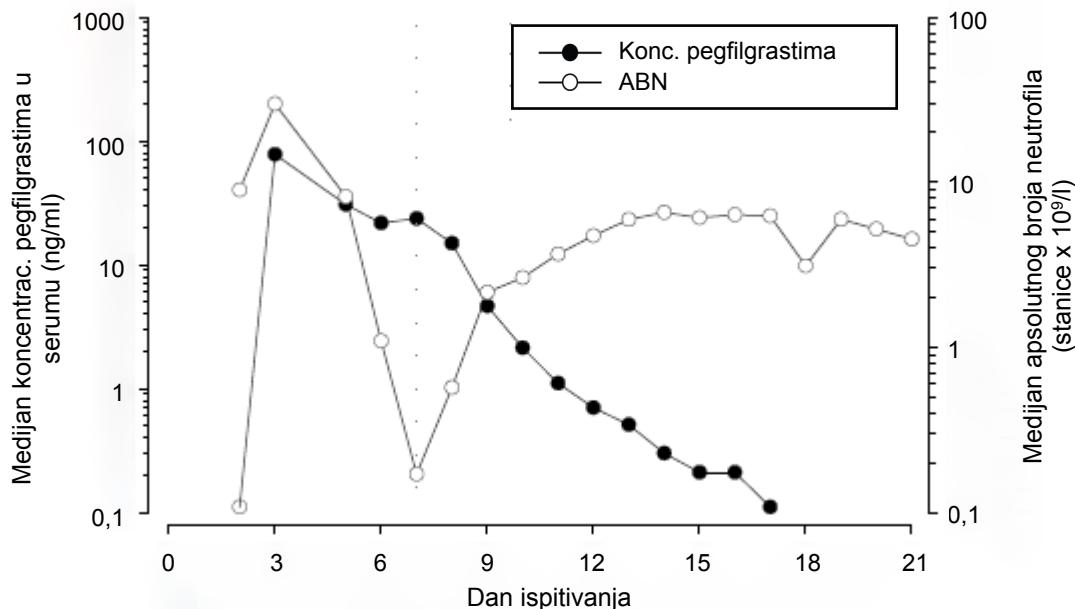
U malom (n = 83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanima tijekom inducijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II (n = 37) u pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili < 0,5 × 10⁹/l) u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je primjećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (75%) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70% odnosno 33%) odnosno odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulirajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i absolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofi ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre ili bubrega utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze ($n = 31$) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalni stadij bolesti, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobroj skupini (0-5 godina) imala su veću srednju ekspoziciju pegfilgrastimu (AUC) (\pm standardno odstupanje) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6-11, odnosno 12-21 godine ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml te $29,3 \pm 23,2$ µg·hr/ml) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0-5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II-IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksurubicinom/docetakselom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih ženki štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u većevu uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Ispitivanja provedena u štakora ukazala su i na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne

sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ledena acetatna kiselina
sorbitol (E 420)
polisorbat 20
natrijev hidroksid (za prilagodbu ph)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Zientzeno se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 35 °C) jednokratno, tijekom najviše 120 sata. Zientzeno ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 120 sata se mora ukloniti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost lijeka Zientzeno.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s gumenim čepom klipa (brombutilna guma, bez lateksa), klipom, iglom veličine 29G od nehrđajućeg čelika te gumenom kapicom za iglu (termoplastični elastomer, bez lateksa) i s automatskim štitnikom za iglu.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka u blister pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe, potrebno je provjeriti sadrži li otopina lijeka Zientzeno vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije upotrebe štrcaljke pričekajte 15-30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1327/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenoga 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Austrija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH
Schaftenaу
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (Eurd popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjeka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ziextzeno 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ledena acetatna kiselina, sorbitol (E 420), polisorbat 20, natrijev hidroksid, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

Jedna napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu koja sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Važno: pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1327/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zientzenzo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Zixtenzo 6 mg injekcija
pegfilgrastim

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

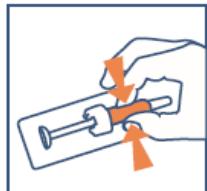
EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

S.C.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ziextzeno 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zixtenzo 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki pegfilgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zixtenzo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Zixtenzo
3. Kako primjenjivati lijek Zixtenzo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zixtenzo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zixtenzo i za što se koristi

Zixtenzo sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bjelančevina dobivena biotehnološkim postupkom u bakteriji *E.coli*. Pripada grupi bjelančevina naziva citokini i vrlo je sličan prirodnoj bjelančevini (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) koju stvara Vaše vlastito tijelo.

Zixtenzo se primjenjuje za smanjenje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom), koji se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao lijek Zixtenzo za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Zixtenzo

Nemojte primjenjivati lijek Zixtenzo

- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Zixtenzo:

- ako imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksu), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe.
- ako počnete kašljati, imate vrućicu ili otežano disanje. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma odraslih (ARDS).

- ako imate znakove jedne od sljedećih ili kombinacije sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuholost, što može biti povezano s rједom učestalošću mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće, te opći osjećaj umora

Ovo mogu biti znakovi stanja koje se zove „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje istjecanje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene).
- ako ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rendgenski nalaz pluća (plućna infiltracija).
- ako imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjeni broj krvnih pločica koji može uzrokovati poremećaje u zgrušavanju (trombocitopenija). Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje.
- ako bolujete od anemije srpastih stanica. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje.
- ako ste bolesnik s rakom dojke ili pluća. Ziestenzo u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom može povećati rizik od prekancerozne bolesti krvi zvane mijelodisplastični sindrom (MDS) ili raka krvi zvanog akutna mijeloična leukemija (AML). Simptomi mogu uključivati umor, vrućicu i lako stvaranje krvnih podljeva ili krvarenje.
- ako primijetite iznenadne znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje, to bi mogli biti znakovi teške alergijske reakcije.
- ako primijetite simptome upale aorte. U bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko su zabilježeni simptomi upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhi, malakslost, bol u ledima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer pegfilgrastim može oštetiti sitne filtere unutar Vaših bubrega (glomerulonefritis).

Prijavljeni su teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom) povezane s primjenom lijeka Ziestenzo. Prestanite s primjenom lijeka Ziestenzo i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4.

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate ili postoji neposredna opasnost od razvoja oblika raka krvi, ne biste trebali primjenjivati Ziestenzo, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Drugi lijekovi i Ziestenzo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Pegfilgrastim nije ispitivan u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

- ako ste trudni;
- ako mislite da biste mogli biti trudni; ili
- ako planirate imati dijete.

Ukoliko zatrudnите tijekom primjene lijeka Ziestenzo, molimo obavijestite liječnika.

Ako primjenjujete lijek Ziestenzo, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik savjetuje drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ziestenzo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ziestenzo sadrži sorbitol (E 420) i natrij

Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 50 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Ziestenzo

Ziestenzo se primjenjuje u odraslih osoba starijih od 18 godina.

Uvijek primijenite lijek Ziestenzo točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je jedna napunjena štrcaljka od 6 mg primjenjena suputano (injekcija pod kožu), koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Samostalno davanje lijeka Ziestenzo

Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako si sami injicirate lijek Ziestenzo. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati lijek Ziestenzo potražite na kraju ove upute o lijeku.

Ne tresite snažno lijek Ziestenzo jer to može utjecati na njegovu aktivnost.

Ako primijenite više lijeka Ziestenzo nego što biste trebali

Ako primijenite više lijeka Ziestenzo nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili injicirati lijek Ziestenzo

Ako sami injicirate i zaboravili ste si dati svoju dozu lijeka Ziestenzo, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ako imate neku od navedenih nuspojava ili kombinaciju navedenih nuspojava:

- oticanje ili podbuholost koji mogu biti povezani s rjedim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može se javiti u do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima.
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene.
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene su imali smrtni ishod. Ako osjetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Molimo obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignite, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu.
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje sitnih filtera unutar bubrega (glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.
- iskašljavanje krvi (hemoptiza).
- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML]).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti kao crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima, čemu može prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Prestanite koristiti lijek Zientzenzo ako razvijete ove simptome i obratite se liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć. Vidjeti i dio 2.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ziestenzo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Lijek Ziestenzo možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne višoj od 35 °C), ali ne dulje od 120 sata. Kada štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 35 °C), mora se upotrijebiti u roku od 120 sata ili baciti.

Ne zamrzavati. Ziestenzo se može upotrijebiti ako je bio slučajno zamrznut u jednokratnom razdoblju kraćem od 24 sata.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ziestenzo sadrži

- Dijelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Ostali su sastojci ledena acetatna kiselina, sorbitol (E 420), polisorbat 20, natrijev hidroksid i voda za injekcije. Vidjeti dio 2, „Ziestenzo sadrži sorbitol (E420) i natrij“.

Kako Ziestenzo izgleda i sadržaj pakiranja

Ziestenzo je bistra, bezbojna do blago žučkasta otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

U svakom pakiranju nalazi se 1 napunjena staklena štrcaljka s gumenim čepom klipa (brombutilna guma, bez lateksa), klipom, pričvršćenom iglom veličine 29G od nehrđajućeg čelika i kapicom za iglu (termoplastični elastomer, bez lateksa). Štrcaljka ima automatski štitnik za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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 MONΟΠΡΟΣΩΠΗ 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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

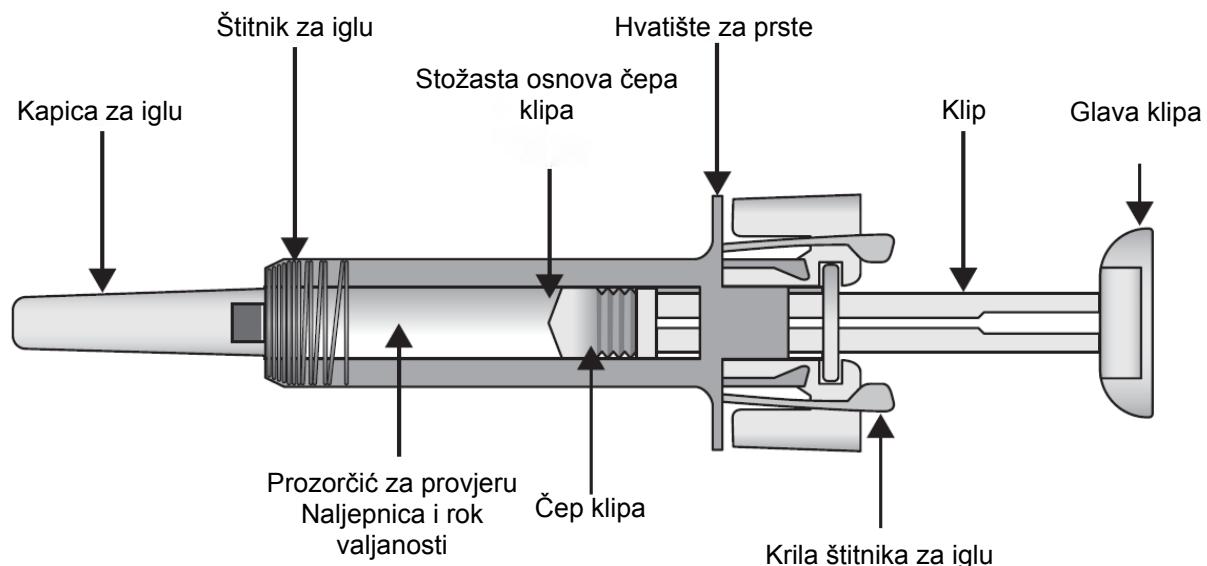
Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke lijeka Zientzenzo sa štitnikom za iglu

Radi izbjegavanja mogućih infekcija te radi ispravne primjene lijeka važno je da slijedite ove upute.

Prije injiciranja pročitajte ove upute U CIJELOSTI. Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako niste prošli obuku kod svojeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika. Pakiranje sadrži napunjenu štrcaljku, pojedinačno zapakiranu u plastični blister, zaštićenu od prodora zraka.

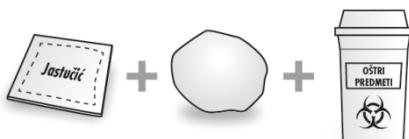
Zientzenzo napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu



Nakon ubrizgavanja lijeka aktivirat će se štitnik za iglu, koji će pokriti iglu. Štitnik za iglu namijenjen je zaštiti zdravstvenih radnika, njegovatelja i bolesnika od ozljeda uzrokovanih slučajnim ubadanjem iglom nakon injiciranja.

Dodatni pribor potreban za primjenu injekcije:

- Alkoholni jastučić.
- Kuglica vate ili gaza.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta.



Važne sigurnosne informacije

Oprez: čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.

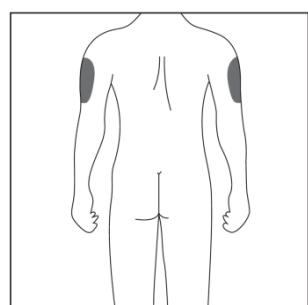
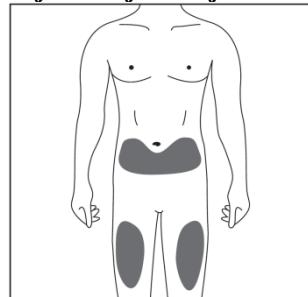
1. Ne otvarajte pakiranje prije nego što ste spremni za upotrebu napunjene štrcaljke.
2. Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ako je blister oštećen i propušta zrak jer uporaba u tom slučaju možda nije sigurna.
3. Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ako u blisteru ima tekućine. Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ako kapica za iglu nedostaje ili nije sigurno pričvršćena. U svim takvim slučajevima, vratite cijelo pakiranje lijeka u ljekarnu.
4. Nikada ne ostavljajte napunjenu štrcaljku bez nadzora na mjestu gdje bi je drugi mogli dirati.
5. Ne tresite napunjenu štrcaljku.
6. Pazite da ne dodirnete krila štitnika za iglu prije uporabe. Ako ih dodirnete, štitnik za iglu se može prerano aktivirati.
7. Ne skidajte kapicu za iglu sve do trenutka neposredno prije primjene injekcije.
8. Ova napunjena štrcaljka ne može se rabiti višekratno. Odložite štrcaljku neposredno nakon uporabe u spremnik za oštire predmete.

- Nemojte koristiti ako je štrcaljka pala na tvrdnu površinu ili ako je pala nakon uklanjanja kapice igle.

Čuvanje Ziestenzo napunjene štrcaljke

- Čuvati blister s napunjenom štrcaljkom u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C. Ne zamrzavati.
- Prije uporabe izvadite napunjenu štrcaljku iz hladnjaka i pričekajte da lijek Ziestenzo dosegne sobnu temperaturu (do najviše 35 °C), približno 15-30 minuta.
- Ne upotrebljavajte** napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju ili naljepnici na štrcaljki. Ako je rok valjanosti istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Mjesto injiciranja

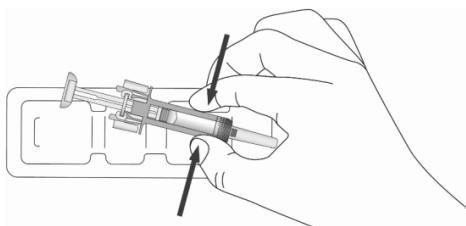


Mjesto injiciranja je mjesto na tijelu na kojemu ćete injicirati napunjenu štrcaljku.

- Preporučeno mjesto je prednja strana bedara.
Primjena je također moguća na donji dio trbuha, ali **ne** na područje unutar 5 centimetara od pupka.
- Pri svakoj primjeni injekcije odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricom, crvena, luskava ili tvrda.
Izbegavajte područja s ožiljcima ili strijama.
Ako Vam injekciju daje njegovatelj, može je primijeniti i u vanjsku stranu nadlaktice.

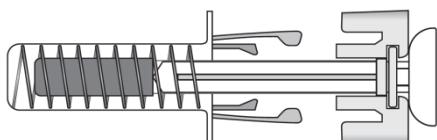
Priprema Ziestenzo napunjene štrcaljke za uporabu

- Izvadite pakiranje s napunjenom štrcaljkom u blistru iz hladnjaka i ostavite ga **neotvorenim** približno 15-30 minuta kako bi doseglo sobnu temperaturu.
- Kada ste spremni upotrijebiti napunjenu štrcaljku, otvorite blistru i temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Očistite mjesto injiciranja alkoholnim jastučićem.
- Izvadite napunjenu štrcaljku iz blistra tako što ćete je primiti za središnji dio, kako je prikazano ispod. Ne primajte klip. Ne primajte kapicu za iglu.



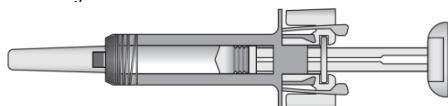
- Provjerite je li prozirni plastični štitnik za iglu smješten preko spremnika staklene štrcaljke. Ako prozirni štitnik za iglu pokriva kapicu za iglu (kako prikazuje slika ispod ili u nastavku), štitnik za iglu štrcaljke je već aktiviran; NE UPOTREBLJAVAJTE tu štrcaljku, nego uzmite novu štrcaljku. Druga slika prikazuje štrcaljku spremnu za uporabu.

Uredaj je AKTIVIRAN – NE UPOTREBLJAVATI



Ako je štitnik za iglu u ovom položaju znači da je AKTIVIRAN – NE SMIJETE UPOTREBLJAVATI napunjenu štrcaljku

Uredaj SPREMAN ZA UPORABU

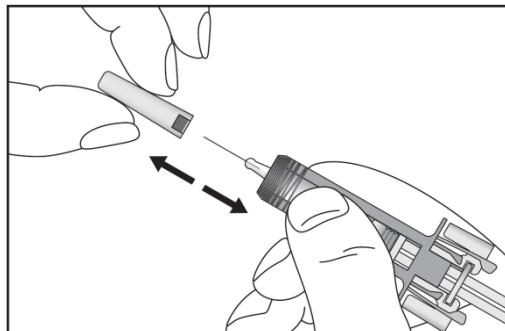


Štitnik za iglu u ovom položaju NIJE AKTIVIRAN i napunjena je štrcaljka spremna za uporabu

6. Pregledajte napunjenu štrcaljku. Tekućina bi trebala biti prozirna. Boja tekućine može biti bezbojna do blago žućkasta. Možda ćete u tekućini vidjeti maleni mjehurić zraka. To je normalno.
Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ako primijetite bilo kakve čestice i/ili promjenu boje.
7. **Ne upotrebljavajte** štrcaljku ako je oštećena ili aktivirana. Vratite Zientezo napunjenu štrcaljku s pakiranjem u ljekarnu.

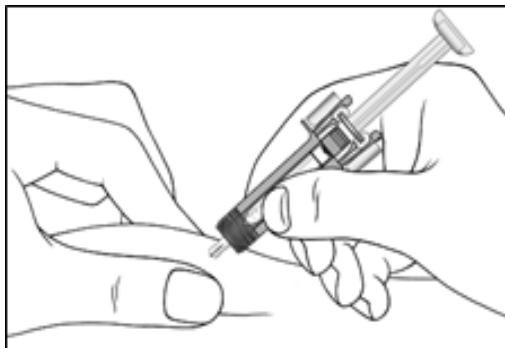
Kako primijeniti napunjenu štrcaljku lijeka Zientezio

1



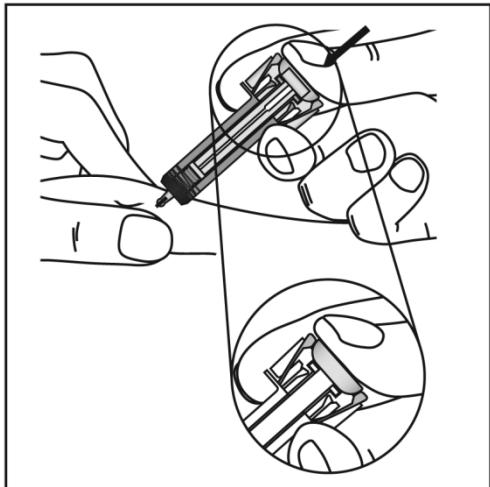
Pažljivo povucite zaštitnu kapicu s igle bez okretanja. Bacite kapicu za iglu. Na vrhu igle ćete možda primijetiti kap tekućine. To je normalno.

2



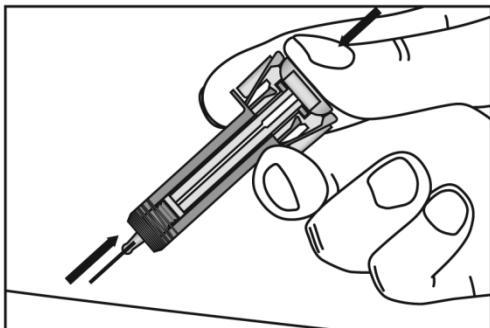
Nježno uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja i umetnite iglu kako je prikazano. Gurnite iglu do kraja kako biste bili sigurni da ćete ubrizgati cjelokupnu količinu lijeka.

3



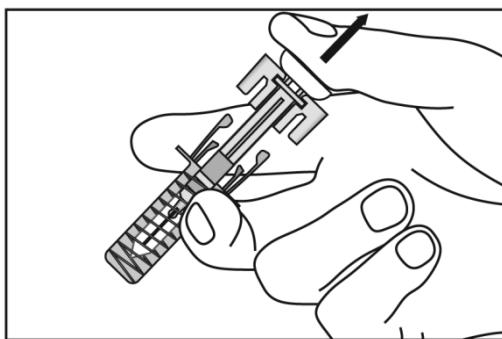
Držeći napunjenu štrcaljku kako je prikazano, **polako** potiskujte klip **do kraja**, tako da se glava klipa u potpunosti smjesti između krila štitnika za iglu. Držite klip potisnutim u krajnjem položaju dok zadržavate štrcaljku na mjestu tijekom sljedećih 5 sekundi.

4



Držite klip potisnutim do kraja dok pažljivo i ravno izvlačite iglu iz mesta injiciranja, te potom otpustite nabor kože.

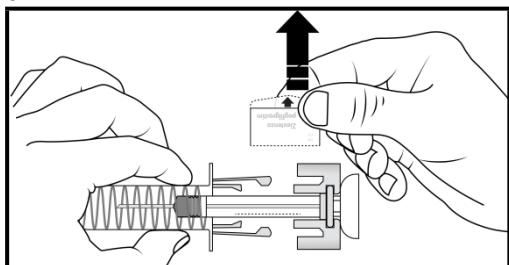
5



Polako otpustite klip i sačekajte da štitnik za iglu automatski prekrije izloženu iglu.

Na mjestu injiciranja može se pojaviti malena količina krvni. Mjesto injiciranja možete pritisnuti kuglicom vate ili gazom, te zadržati na mjestu tijekom 10 sekundi. Ne trljajte mjesto injiciranja. Mjesto injiciranja možete po potrebi prekruti malenim flasterom.

6



Samo za zdravstvene radnike

Zaštićeni naziv primjenjenog lijeka mora se jasno navesti u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji. Odlijepite i sačuvajte naljepnicu s napunjene štrcaljke.

Okrenite klip u položaj da možete odlijepiti naljepnicu štrcaljke.



Upute za odlaganje

Upotrijebljenu štrcaljku odložite u spremnik za oštре predmete (spremnik koji se može zatvoriti, sa stjenkama otpornim na ubod).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.