

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziextenzo 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert på kun protein**.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og påfølgende konjugering med polyetylenglykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Produktets potens bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning(injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til lysegul injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoksisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ziextenzo skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av Ziextenzo anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Ziextenzo er til subkutan bruk.

Injeksjonene skal gis i lår, mage eller overarm. For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle advarsler og forsiktighetsregler

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt på tid til bedring for alvorlig nøytropeni fra pegfilgrastim til filgrastim hos pasienter med *de novo* akutt myelogen leukemi (AML) (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

Granulocyt-kolonistimulerende (G-CSF) faktor kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Derfor skal det ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra AML.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim hos pasienter <55 år med cytogenetikk t(15;17) og med *de novo* AML har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoksisk kjemoterapi utover fastslått doseregime.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofilitall kan være tidlige tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning av urinalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktor, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt assosiert med utvikling av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) i bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungekreftpasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekriser har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocytaltall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocytter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocytaltallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocytaltallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer pegfilgrastim til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med pegfilgrastim. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av pegfilgrastim, må behandling med pegfilgrastim ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Bindende antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Andre advarsler

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 50 mg/ml. Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 6 mg, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske forsøk har pegfilgrastim trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av pegfilgrastim og et cytostatikum har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det påvist at samtidig bruk av pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter forsterker myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske forsøk.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske forsøk har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom pegfilgrastim og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med pegfilgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirker ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige $\geq 1/10$) og muskel-/skjelettsmerter (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødming og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer. Se pkt. 4.4 og avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller ARDS, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekriser har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i klinisk utprøving og ved spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

MedDRA- organklasse- system	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akutt myeloid leukemi ¹	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Sigdcelleanemi med krise ² Splenomegali ² Miltruptur ²	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹			
Karsykdommer			Kapillærlekkasjesyndrom ¹	Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Akutt lungesviktsyndrom ² Pulmonale bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptysis	Lungeblødning
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme ¹			
Hud- og underhudssykdommer			Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vaskulitt ^{1,2}	Stevens-Johnson-syndrom

MedDRA- organklasse- system	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerte, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)		
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter på injeksjonsstedet ¹ Ikke-hjerte-relaterte brystsmerter	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²	
Undersøkelser			Forhøyet laktatdehydrogenase og alkalinfosfatase ¹ Forbigående forhøyede nivåer av LFT for ALAT eller ASAT ¹	

¹ Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåking etter markedsføringen, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1 576 pasienter som fikk pegfilgrastim i ni randomiserte kliniske forsøk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maliginiteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim, er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (leukocytall > 100 × 10⁹/l) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Det har blitt observert en økt risiko for MDS/AML etter behandling med Ziextenzo kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i en epidemiologisk studie av bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.4).

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Erfaringene hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0-5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6-11 år og 12-21 år (80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerte (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler. ATC-kode: L03AA13

Ziextenzo er et biotilsvarende legemiddel. Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kd polyetylenglykol (PEG)-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene.

Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko stadium II-IV brystkreft som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøyтроpeni og forekomsten av febril nøyтроpeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administreringer). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøyтроpeni på 5 til 7 dager og 30-40 % forekomst av febril nøyтроpeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøyтроpeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) -0,15, 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøyтроpeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på -19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der vektjustert dose ble brukt (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøyтроpeni for pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI på -0,36, 0,30). Total hyppighet av febril nøyтроpeni var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble pegfilgrastims effekt på forekomsten av febril nøyтроpeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøyтроpeni på 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøyтроpeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, p <0,001). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling tilknyttet en klinisk diagnose med febril nøyтроpeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, p <0,001; og 2 % versus 10 %, p <0,001).

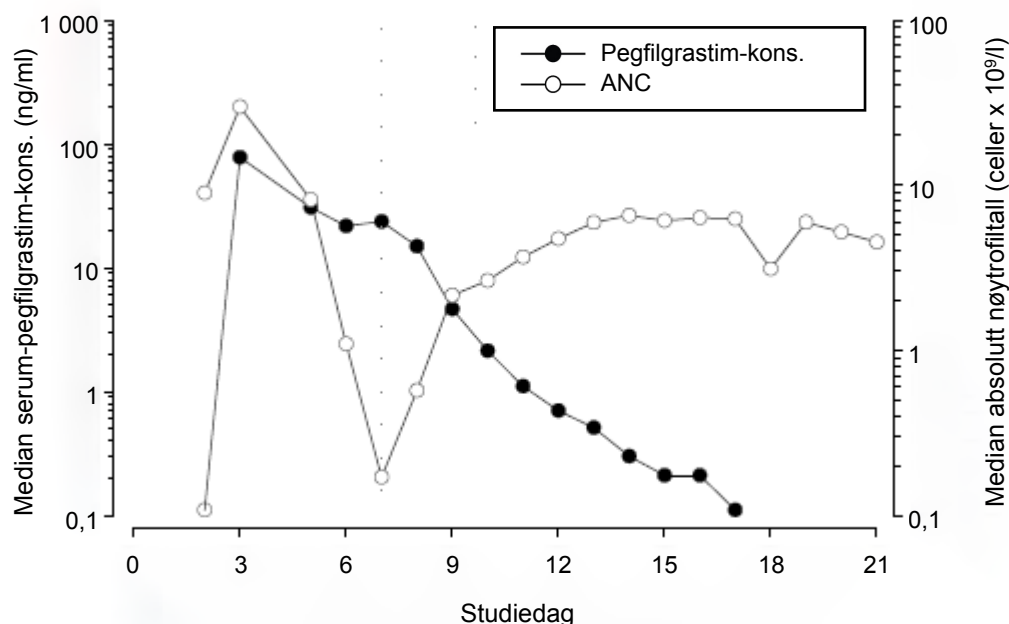
I en mindre (n = 83), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* akutt myelogen leukemi, ble pegfilgrastim (enkelt dose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøyтроpeni ble beregnet til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsvirkning ble ikke studert (se pkt. 4.4).

I en randomisert, åpen multisenterstudie i fase II (n = 37) av pediatriske sarkompasienter som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 av kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og cyklofosfamid (VAdriaC/IE), ble det observert lengre varighet av alvorlig nøyтроpeni (nøyтроfiler <0,5 × 10⁹/l) hos yngre barn på 0-5 år (8,9 dager) sammenlignet med eldre barn på 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere forekomst av febril nøyтроpeni hos yngre barn på 0-5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn på 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøyтроpeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøyтроfilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøyтроfile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1. Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofittall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresvikt, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (>65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble studert hos 37 pediatrike pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0-5 år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) enn eldre barn på 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0-5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatrike forsøkspersonene var tilsvarende som for voksne pasienter med høyrisikobrystkraft på stadium II-IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av gjentatt dose-toksisitet avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocyttall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rotte-studier ble det vist at pegfilgrastim kan krysse placenta. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutant administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Iseddik
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 20
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, og da spesielt ikke natrium-kloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Ziextenzo kan utsettes for romtemperatur (høyst 35 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 120 timer. Ziextenzo som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 120 timer, skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Ziextenzo negativt.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp i gummi (bromobutylgummi, lateksfri), stempelstang, 29 gauge nål av rustfritt stål og nålehette i gummi (termoplastisk elastomer, lateksfri) med automatisk nålebeskyttelse.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser: Én eske som inneholder én ferdigfylt sprøyte i blisterpakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må Ziextenzo-løsningen kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs til lett gulaktig oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten ved romtemperatur i 15-30 minutter før sprøyten brukes..

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1327/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2018
Dato for siste fornyelse: 23. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Østerrike

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Sandoz GmbH
Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østerrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziextenzo 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegfilgrastim (pegfilgrastim)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: iseddik, sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse, som inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Viktig: Les pakningsvedlegget før du håndterer den ferdigfylte sprøyten.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1327/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ziextenzo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziextenzo 6 mg injeksjonsvæske
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

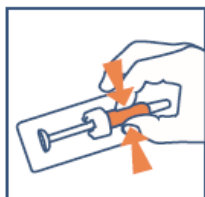
EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

S.C.



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT TIL SPRØYTE
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Ziextenzo 6 mg injeksjonsvæske
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ziextenzo 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte pegfilgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ziextenzo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ziextenzo
3. Hvordan du bruker Ziextenzo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ziextenzo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ziextenzo er og hva det brukes mot

Ziextenzo inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein som produseres ved bioteknologi i en bakterie kalt *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner kalt cytokiner og ligner veldig på naturlige proteiner (granulocyt-kolonistimulerende faktor) som produseres av kroppen selv.

Ziextenzo brukes til å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber), som kan oppstå ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler). Hvite blodceller er viktige, da de er med på å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi, som kan medføre at antallet slike celler i kroppen reduseres. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå, kan det hende at det ikke er nok igjen i kroppen til å bekjempe bakterier, og du kan ha økt risiko for infeksjon.

Legen din har gitt deg Ziextenzo for å hjelpe benmargen (del av skjelettet som lager blodceller) til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Ziextenzo

Bruk ikke Ziextenzo

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ziextenzo dersom du:

- får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, opphovning i ansiktet (anafylakse), rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder.
- får hoste, feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).

- får en eller flere av disse bivirkningene:
 - hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet
 Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «kapillært lekkasjesyndrom», som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, som reduserer blodets evne til å levre seg (trombocytopeni). Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- har sigdcelleanemi. Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- hvis du er en bryst- eller lungekreftpasient, kan Ziextenzo kombinert med kjemoterapi og/eller strålingsterapi øke risikoen for en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML). Symptomer på dette kan inkludere tretthet og feber samt at du lettere får blåmerker og blødninger.
- får plutselige tegn på allergi, som hudutslett, kløe eller blemmer i huden, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- du har symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi pegfilgrastim kan skade de små filterne i nyrene (glomerulonefritt).

Det har blitt rapportert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson-syndrom) ved bruk av Ziextenzo. Stopp å bruke Ziextenzo og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, hvis du får noen av symptomene som er beskrevet i pkt. 4.

Rådfør deg med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du utvikler eller har høy risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Ziextenzo, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med pegfilgrastim, vil legen undersøke årsakene til dette, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Andre legemidler og Ziextenzo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Pegfilgrastim har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen dersom du:

- er gravid,
- tror du er gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Informér legen din dersom du blir gravid under behandling med Ziextenzo.

Dersom ikke legen gir deg beskjed om noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker Ziextenzo.

Kjøring og bruk av maskiner

Ziextenzo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ziextenzo inneholder sorbitol (E 420) og natrium.

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 50 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 6 mg, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Ziextenzo

Ziextenzo kan brukes av voksne fra 18 år og oppover.

Bruk alltid Ziextenzo nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er én 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden) med en ferdigfylt sprøyte, og den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Injisering av Ziextenzo på egen hånd

Legen kan bestemme at det er best for deg å injisere Ziextenzo selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer på deg selv. Du må ikke prøve å injisere selv dersom du ikke har fått opplæring.

Ytterligere informasjon om hvordan du selv injiserer Ziextenzo, finner du i den siste delen av dette pakningsvedlegget.

Ikke rist Ziextenzo kraftig, da dette kan påvirke legemidlets aktivitet.

Dersom du tar for mye av Ziextenzo

Dersom du bruker for mye Ziextenzo, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Ziextenzo

Dersom du setter injeksjonene selv og har glemt å ta en dose Ziextenzo, må du kontakte legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) sykdom kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- skjelettsmerte. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmerten.
- kvalme og hodepine.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter på injeksjonsstedet.
- generelle smerter og verk i ledd og muskler.
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver. Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplatetall, noe som gjør at du lettere får hudblødninger.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden.
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet).
- forstørret milt.
- miltruptur. Noen tilfeller av miltruptur har hatt dødelig utgang. Det er viktig at du kontakter legen raskt hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten.
- pustevansker. Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette.
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber) har forekommet, men andre faktorer kan spille en rolle her.
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden).
- skade på de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt).
- rødhet på injeksjonsstedet.
- hoste opp blod (hemoptysis).
- blodsykdommer (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akutt myeloid leukemi [AML]).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen), se avsnitt 2.
- blødning fra lungene.
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og influensalignende symptomer. Stopp å bruke Ziextenzo hvis du får slike symptomer, og ta kontakt med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også pkt. 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ziextenzo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Du kan ta Ziextenzo ut av kjøleskapet og oppbevare den i romtemperatur (høyst 35 °C) i høyst 120 timer. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 35 °C), må den enten brukes i løpet av 120 timer eller kastes.

Skal ikke fryses. Ziextenzo kan brukes hvis den har vært tilfeldig frosset i én enkelt periode på mindre enn 24 timer.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ziextenzo

- Virkestoff er pegfilgrastim. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er iseddik, sorbitol (E 420), polysorbat 20, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, «Ziextenzo inneholder sorbitol og natrium».

Hvordan Ziextenzo ser ut og innholdet i pakningen

Ziextenzo er en klar, fargeløs til lysegul injeksjonsvæske (injeksjon), oppløsning i ferdigfylt sprøyte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt glassprøyte med en stempelpropp i gummi (bromobutylgummi, lateksfri), en stempelstang, en påsatt 29 gauge nål i rustfritt stål og nålehette (termoplastisk elastomer, lateksfri). Sprøytene leveres med en automatisk nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 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. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

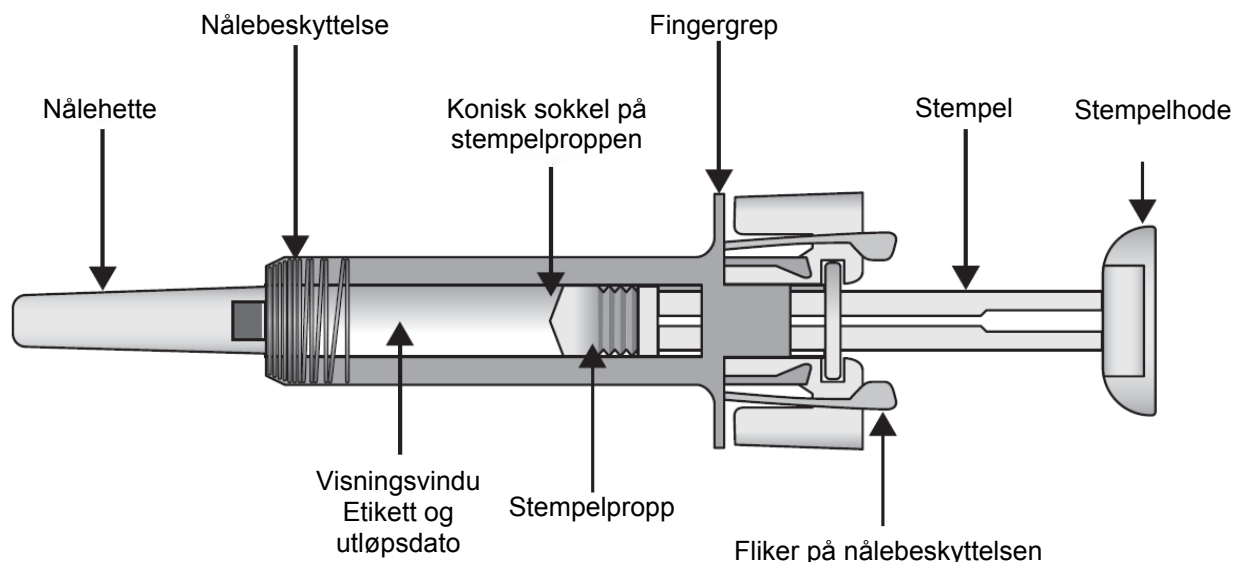
Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Bruksanvisning for Ziextenzo ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Det er viktig at du følger disse anvisningene for å bidra til å unngå infeksjoner og for å sikre at du bruker legemidlet på riktig måte.

Les HELE bruksanvisningen før du setter injeksjonen. Det er viktig at du ikke prøver å injisere selv før du har fått opplæring av legen, sykepleieren eller på apoteket. Esken inneholder den ferdigfylte sprøyten forseglet i en plastblisterpakning.

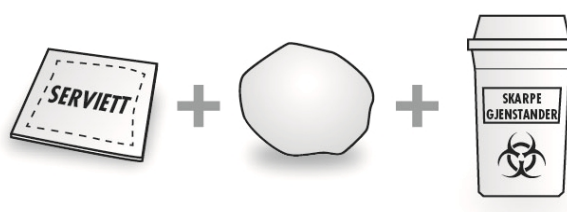
Ziextenzo ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse



Etter at legemidlet har blitt injisert, aktiveres nålebeskyttelsen slik at nålen dekkes. Nålebeskyttelsen er tiltenkt for å beskytte helsepersonell, omsorgspersoner og pasienter mot stikkskader ved uhell etter injeksjonen.

Andre ting du trenger i forbindelse med injeksjonen:

- Spritserviett.
- Bomulldott eller gasbind.
- En beholder til å kaste skarpe gjenstander i.



Viktig sikkerhetsinformasjon

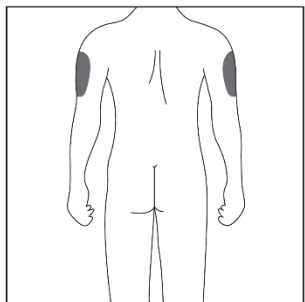
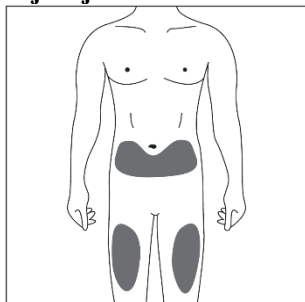
Advarsel: Oppbevar den ferdigfylte sprøyten utilgjengelig for barn.

1. Ikke åpne esken før du er klar til å bruke den ferdigfylte sprøyten.
2. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis forseglingen på blisterpakningen er brutt. Det kan hende at den ikke er trygg å bruke.
3. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis det er væske i blisterpakningen. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis nålehetten mangler eller ikke er sikkert festet. I alle disse tilfellene må hele legemidlet returneres til apoteket.
4. La aldri den ferdigfylte sprøyten ligge uten tilsyn på et sted der andre kan tukle med den.
5. Ikke rist den ferdigfylte sprøyten.
6. Pass på så du ikke tar på nålebeskyttelsens fliker før bruk. Hvis du tar på dem, kan det hende at nålebeskyttelsen blir aktivert for tidlig.
7. Ikke ta av nålehetten før rett før du skal sette injeksjonen.
8. Den ferdigfylte sprøyten kan ikke brukes på nytt. Kast den brukte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.
9. Skal ikke brukes dersom sprøyten har blitt mistet på en hard overflate eller mistet i bakken etter at kanylehetten ble fjernet.

Oppbevaring av Ziextenzo ferdigfylt sprøyte

1. Oppbevar blisterpakningen med den ferdigfylte sprøyten i kartongen for å beskytte den mot sollys.
2. Oppbevares i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C. **Skal ikke fryses.**
3. Ta den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet og la Ziextenzo nå romtemperatur (høyst 35 °C), i ca. 15–30 minutter før bruk.
4. **Ikke bruk** den ferdigfylte sprøyten etter utløpsdatoen, som er angitt på kartongen eller sprøyteetiketten. Hvis den er utløpt, må du returnere hele pakken til apoteket.

Injeksjonssted



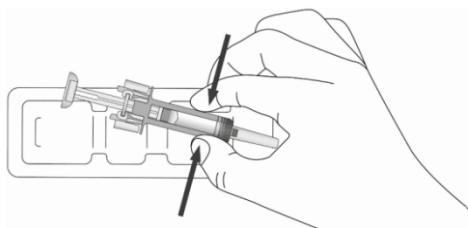
Injeksjonsstedet er stedet på kroppen der du skal injisere den ferdigfylte sprøyten.

- Det anbefalte stedet er på fremsiden av lårene. Du kan også bruke den nedre delen av magen, men **ikke** nærmere enn 5 centimeter fra navlen.
- Velg forskjellige steder hver gang du setter en injeksjon.
- Ikke sett injeksjonen på steder der huden er øm, har blåmerker, er rød, flasser eller er hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

Hvis en omsorgsperson setter injeksjonen, kan overarmene også brukes.

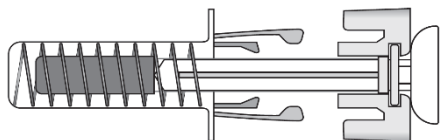
Klargjøring av Ziextenzo ferdigfylt sprøyte

1. Ta kartongen med den ferdigfylte sprøyten i blisterpakning ut av kjøleskapet, og la den ligge **uåpnet** i ca. 15–30 minutter slik at den kan bli romtemperert.
2. Når du er klar til å bruke den ferdigfylte sprøyten, åpner du blisterpakningen og vasker hendene dine godt med såpe og vann.
3. Rens injeksjonsstedet med en spritserviett.
4. Ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen ved å holde den i midten som vist nedenfor. Ikke grip tak i stempelet. Ikke grip tak i nålehetten.



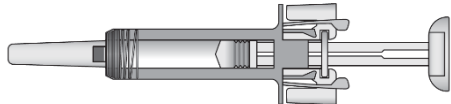
5. Kontroller at nålebeskyttelsen i gjennomsiktig plast sitter over glassylindere til sprøyten. Hvis den gjennomsiktige nålebeskyttelsen dekker nålehetten (som vist nedenfor) har sprøytens nålebeskyttelse blitt aktivert. **IKKE** bruk denne sprøyten. Ta en ny sprøyte. Figuren nedenfor viser en sprøyte som er klar til bruk.

Enheden er AKTIVERT – MÅ IKKE BRUKES



I denne konfigurasjonen er nålebeskyttelsen **AKTIVERT** – den ferdigfylte sprøyten **MÅ IKKE BRUKES**

Enheden er KLAR TIL BRUK

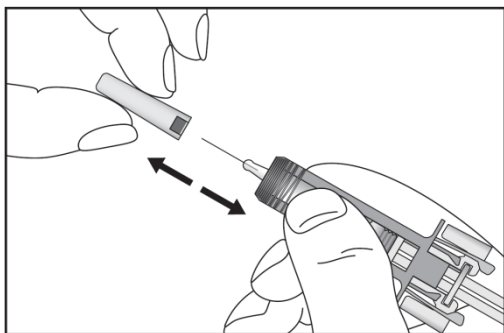


I denne konfigurasjonen er nålebeskyttelsen **IKKE AKTIVERT**, og den ferdigfylte sprøyten er klar til bruk

6. Kontroller den ferdigfylte sprøyten. Oppløsningen skal være klar. Fargen kan variere fra fargeløs til lysegul. Det kan hende du ser en liten luftboble i væsken. Dette er normalt. **Ikke bruk** den ferdigfylte sprøyten hvis du observerer noen andre partikler og/eller misfarging.
7. **Ikke bruk** sprøyten hvis den er ødelagt eller aktivert. Returner Ziextenzo ferdigfylt sprøyte og pakning til apoteket.

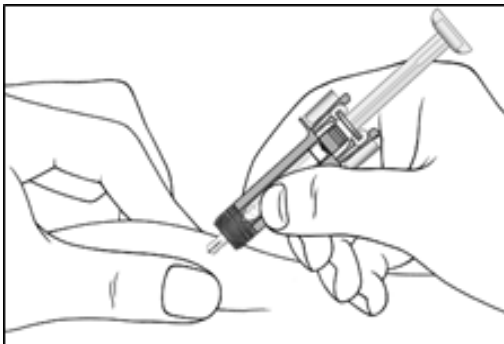
Slik bruker du Ziextenzo ferdigfylt sprøyte

1



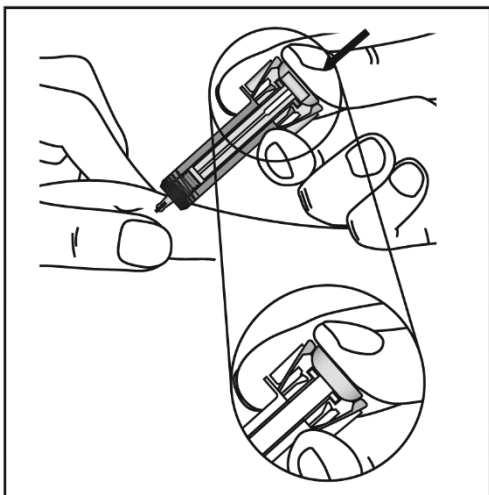
Trekk nålehetten forsiktig rett av. Kast nålehetten. Det kan hende du ser en dråpe med oppløsning ytterst på nålen. Det er normalt.

2



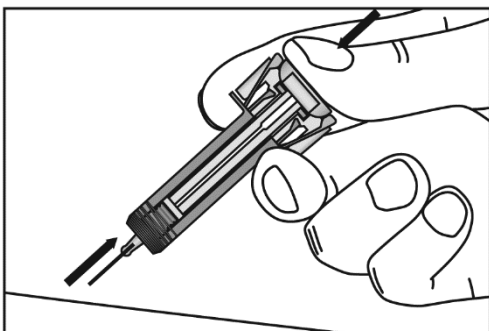
Klem huden ved injeksjonsstedet forsiktig, og sett inn nålen som vist. Trykk nålen helt inn for å sikre at hele dosen av legemidlet blir injisert.

3



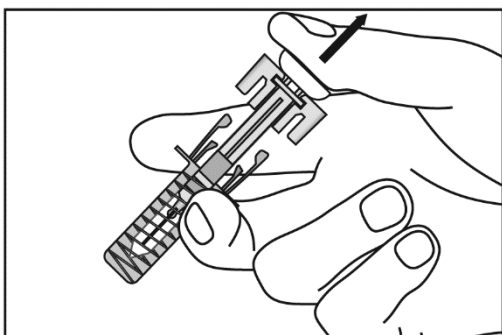
Trykk stempelet **sakte** inn **så langt det går**, mens du holder den ferdigfylte sprøyten som vist, slik at stempelhodet er helt mellom flikene på nålebeskyttelsen.
Hold stempelet helt nedtrykt mens du holder sprøyten på plass i 5 sekunder.

4



Hold stempelet helt nedtrykt mens du trekker nålen forsiktig rett ut fra injeksjonsstedet og ut fra huden din.

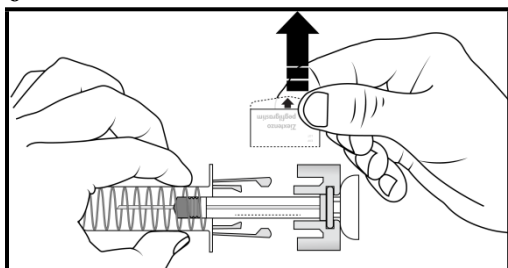
5



Slipp stempelet langsomt, og la sprøytens nålebeskyttelse automatisk dekke den eksponerte nålen.

Det kan hende det kommer litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller gasbind på injeksjonsstedet og holde den der i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et lite plaster om nødvendig.

6

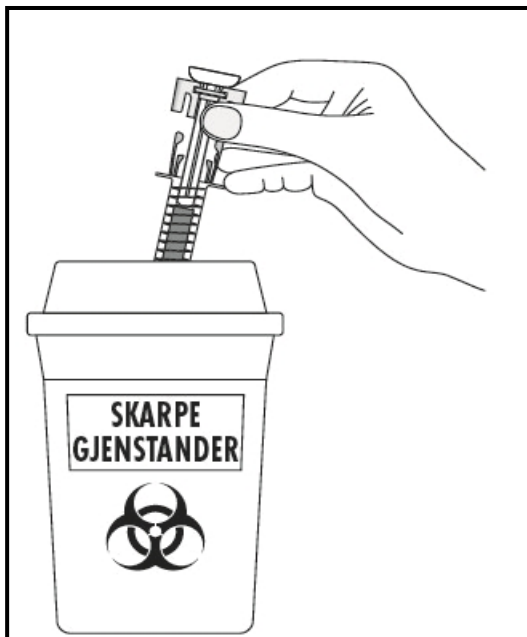


Kun for helsepersonell

Legemidlets handelsnavn skal angis tydelig i pasientens journal.

Dra av og ta vare på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.

Vri stemplet for å flytte etiketten til en posisjon der du kan dra sprøyteetiketten av.

**Kasteanvisninger**

Kast den brukte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander (en beholder som kan lukkes og ikke punkteres).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.