

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziextenzo 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim* 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă pre-umplută conține sorbitol (E 420) 30 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Ziextenzo trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Ziextenzo este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Ziextenzo este pentru administrare subcutanată.

Injecțiile trebuie efectuate la nivelul coapsei, abdomenului sau părții superioare a brațului. Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Atenționări și precauții generale

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastim nu au fost stabilite în LMA; prin urmare trebuie utilizat cu atenție la acest grup de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) poate contribui la creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând să apară *in vitro* și la anumite celule non-mieloide.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizat la acești pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloide cronice și LMA.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastim la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta sub 55 de ani cu anomalii citogenice t(15;17).

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cărora li se administrează doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Evenimente adverse pulmonare

Reacții adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, au fost raportate după administrarea G-CSF. Pacienții cu un istoric recent de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut. (vezi pct. 4.8).

Apariția unor semne respiratorii, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asocieră cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii asociată cu un număr de neutrofile crescut pot indica debutul sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În această situație, pegfilgrastim trebuie întrerupt la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat. (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

La pacienții cărora li se administrează filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au rezolvat după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după retragerea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie strict monitorizați și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri, în general, asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în abdomenul superior stâng sau durere în umăr.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul numai cu pegfilgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia, deoarece chimioterapia mielosupresivă în doze complete este menținută conform schemei terapeutice prescrise. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă, în monoterapie sau înasociere, trebuie administrate cu precauție.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia a fost asociat cu dezvoltarea sindromului mielodisplazic (SMD) și a leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Monitorizați pacienții cu cancer mamar și pulmonar pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Anemie falciformă

La pacienții cu anemie falciformă sau cu anemie falciformă în formă heterozigotă, au fost raportate crize de siclemie în legătură cu administrarea pegfilgrastimului (vezi pct. 4.8). Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu pegfilgrastim la pacienții cu anemie falciformă în formă heterozigotă sau pacienții cu anemie falciformă, trebuie să monitorizeze adecvat parametrii clinici și biologici și să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a leucocitelor din sânge este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 de ore după administrare și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/L$, acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior cu pegfilgrastim. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu urmărirea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asociere cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastim, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Potențial imunogenic

Similar tuturor proteinelor utilizate în scop terapeutic există un potențial imunogenic. Rata de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

Alte atenționări

Nu s-au evaluat în mod adecvat siguranța și eficacitatea pegfilgrastim în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge la pacienți sau donori sănătoși.

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu anomalii tranzitorii la scanările sistemului osos. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele explorărilor imagistice ale sistemului osos.

Excipienți

Acest medicament conține sorbitol 30 mg per fiecare seringă preumplută, echivalent cu 50 mg/ml. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luat în considerare.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloide cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat la cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastim a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Administrarea pegfilgrastim în asociere cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la pacienți. La modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nici o interacțiune a pegfilgrastim cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția pegfilgrastimului/metaboliților acestuia în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu pegfilgrastim având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femeile de șobolan la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastim nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Durerea osoasă [foarte frecvent ($\geq 1/10$)] și durerea musculoscheletică [frecvent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)] au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate. Durerea osoasă a fost, în general, de gravitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu și hipotensiune arterială au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim [mai puțin frecvent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)]. La pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvent)(vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$) la pacienții cu neoplasm cărora li se administrează chimioterapie după administrarea de factor stimulator de colonie granulocitară; vezi pct 4.4 și secțiunea de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este mai puțin frecvent raportată după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare. Cazuri mai puțin frecvente s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau SDRA, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de crize de siclemiela pacienților cu anemie falciformă în formă heterozigotă sau cu anemie falciformă (mai puțin frecvent la pacienții cu anemie falciformă) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Sindrom mielodisplazic ¹ Leucemie mieloidă acută ¹	
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Anemie falciformă cu criză de siclemie ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²	
Tulburări ale sistemului imun			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹			
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie acută ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață ¹			

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) ^{1,2} Vasculită cutanată ^{1,2}	Sindromul Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii, durere musculoscheletică, durere cervicală)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²	
Tulburări generale și la nivelul la locului de administrare		Durere la locul injectării ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²	
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ Creșteri tranzitorii ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹	

¹ A se vedea punctul de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza a 1 576 de pacienți care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri afecțiunea malignă hematologică existentă a avut rol în etiologie.

Au fost raportate, mai puțin frecvent evenimente adverse constând în vasculită cutanată la pacienți cărora li se administrează pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim nu este cunoscut.

Reacțiile la locul injectării, inclusiv eritem la locul injectării (mai puțin frecvent) și durere la locul injectării (frecvente) au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite (LEU) > 100 × 10⁹/l) (vezi pct. 4.4).

Creșteri reversibile ușoare până la moderate ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșteri reversibile, ușoare până la moderate ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcțiilor hepatice (TFM) pentru alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt tranzitorii și revin la valorile inițiale.

A fost observat un risc crescut de SMD/LMA după tratamentul cu Ziextenzo administrat concomitent cu chimioterapie și/sau radioterapie într-un studiu epidemiologic asupra pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În condițiile de utilizare a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea s-au observat la pacienții cu afecțiuni maligne avansate, sepsis, care utilizau medicamente chimioterapice multiple sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani respectiv între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 µg/kg s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, factor de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13

Ziextenzo este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Factorul de stimulare a creșterii granulocitare uman (G-CSF) este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastimul este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus.

Pegfilgrastimul și filgrastimul s-au dovedit a avea moduri de acțiune identice, determinând creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore și o creștere minoră a monocitelor și/sau a limfocitelor. Similar filgrastimului, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim

au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Ca și orice alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative pe celulele endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate contribui la creșterea celulelor mieloides, inclusiv a celor maligne, iar *in vitro*, pot apare efecte similare și la anumite celule non-mieloides.

În două studii pivot, randomizate, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, aflate sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, folosirea pegfilgrastimului în doză unică per ciclu a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu ceea ce s-a observat la administrarea zilnică a filgrastimului (o mediană de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie a neutropeniei de grad 4 de 5-7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n = 157) care a utilizat o doză fixă de 6 mg pegfilgrastim, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile față de 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 zile, ÎI 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacienții tratați cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, ÎI 95% -19%, 5%). În al doilea studiu (n = 310), care a utilizat o doză ajustată după greutate (100 μg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile față de 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, ÎI 95% -0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la pacienții tratați cu pegfilgrastim și 18% la pacienții tratați cu filgrastim (diferență 9%, ÎI 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat folosindu-se administrarea unui regim chimioterapic asociat unei rate a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizate pentru a primi fie doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 de ore (ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la pacienții randomizate pentru a primi pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase i.v. asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim față de placebo (1% comparativ cu 14%, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

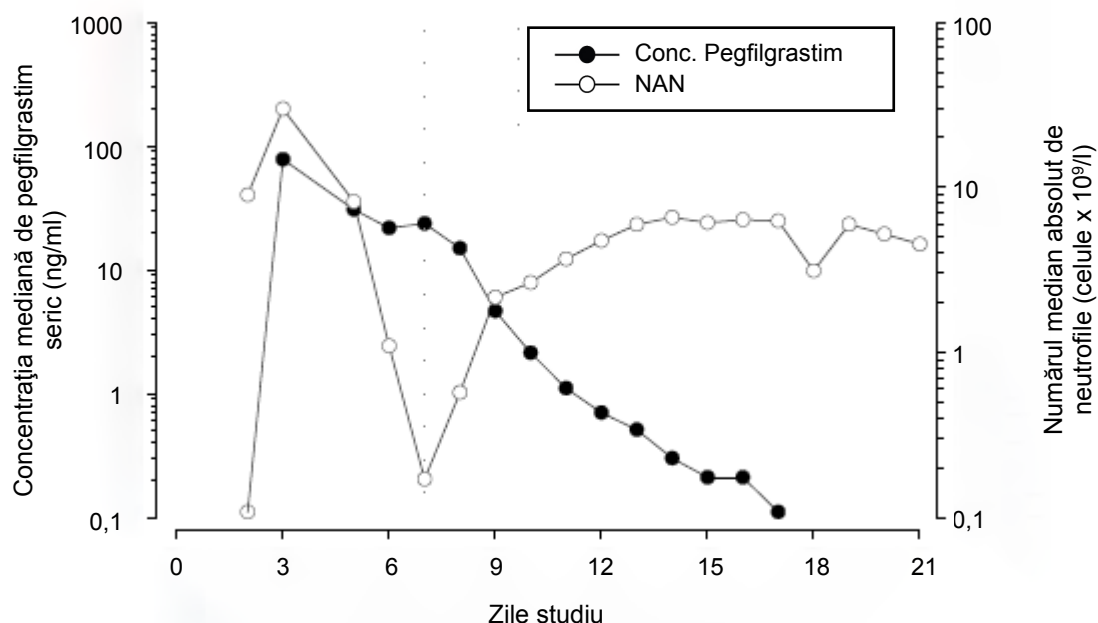
Un studiu mic (n = 83), de fază II, randomizat, dublu-orb la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie acută mieloidă *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de revenire din neutropenia severă a fost estimat la 22 de zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu (n = 37), de fază II, multicentric, randomizat, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 × 10⁹/l) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (6 zile, respectiv, 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutană de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 de ore după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară față de doză; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade o dată cu creșterea dozei. Pegfilgrastimul pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la apariția revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi Figura 1).

Figura 1. Profilul valorii mediane a concentrației serice a pegfilgrastimului și numărul absolut de neutrofile (NAN) la pacienți cărora li se administrează chimioterapie, după o singură injecție de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis unidoză (n = 31) s-a constatat că diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârstnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții în vârstă (> 65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 de pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-au administrat 100 µg/kg pegfilgrastim după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) ($\pm$ Deviație standard) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml, respectiv, $29,3 \pm 23,2$ µg·hr/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupului mai tânăr (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți părea similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, cărora li s-au administrat 100 µg/kg pegfilgrastim după încheierea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au existat reacții adverse la puii șobolanilor cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, pegfilgrastimul a determinat toxicitate embrion-fetală (pierdere embrionară) la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om și care nu s-au observat când iepurii gestanți au fost expuși la doza recomandată la om. În studiile la șobolani, s-a demonstrat că pegfilgrastimul poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolani au arătat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastimul administrat subcutanat. La om, relevanța acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Sorbitol (E 420)
Polisorbat 20
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

Ziextenzo poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 35 °C) pentru o perioadă unică de până la 120 de ore. Ziextenzo lăsat la temperatura camerei peste 120 de ore trebuie aruncat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare pentru o perioadă unică de mai puțin 24 de ore nu afectează advers stabilitatea Ziextenzo.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (din sticlă de tip I) cu un opritor din cauciuc al pistonului (cauciuc brombutilic, fără latex), un piston, un ac din oțel inoxidabil de calibrul 29 și un capac din cauciuc pentru ac (elastomer termoplastice, fără latex) cu protecție automată a acului.

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml soluție injectabilă.

Cutie cu o seringă preumplută ambalată într-un blister.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția de Ziextenzo trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră până la galben pal trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, făcându-l biologic inactiv.

Înainte de utilizare, lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei timp de 15-30 de minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1327/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Austria

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH
Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziextenzo 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml (10 mg/ml) soluție injectabilă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, sorbitol (E 420), polisorbat 20, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută cu 0,6 ml soluție injectabilă, cu protecție automată a acului.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Important: Citiți prospectul înainte de utilizarea seringii preumplute.

Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Evitați agitarea puternică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1327/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ziextenzo

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziextenzo 6 mg injecție
pegfilgrastim

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

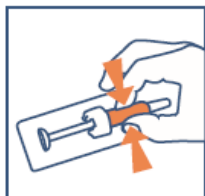
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

S.C.



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ziextenzo 6 mg injecție
pegfilgrastim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ziextenzo 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pegfilgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ziextenzo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ziextenzo
3. Cum să utilizați Ziextenzo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ziextenzo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ziextenzo și pentru ce se utilizează

Ziextenzo conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie la nivelul bacteriei numită *E. coli*. Aceasta aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănătoare unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniei de granulocite) produsă de propriul dumneavoastră corp.

Ziextenzo este utilizat pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și pentru reducerea neutropeniei febrile (număr mic de celule albe și febră) care poate fi determinată de folosirea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe sunt importante pentru că vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce numărul. Dacă numărul lor scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

Medicul v-a recomandat Ziextenzo pentru a încuraja producerea de celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule albe), pentru a ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ziextenzo

Nu utilizați Ziextenzo

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ziextenzo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), înroșire și bufeuri, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărime.
- prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
 - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți de respirație, umflarea abdomenului și senzația de plenitudine și o senzație generală de obosealăAcestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi pct. 4.
- aveți dureri în partea stângă superioară a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltetrație pulmonară).
- aveți cunoștință despre modificarea oricărui număr al celulelor sanguine (de exemplu creșterea numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scăderea numărului de plachete sanguine care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze îndeaproape.
- aveți anemie cu celule în formă de seceră (anemie falciformă). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.
- dacă sunteți un pacient cu cancer de sân sau cancer pulmonar, Ziextenzo administrat în asociere cu chimioterapie și/sau radioterapie poate crește riscul de apariție a unei afecțiuni precanceroase a sângelui, numită sindrom mielodisplazic (SMD) sau a unui tip de cancer al sângelui, numit leucemie mieloidă acută (LMA). Simptomele pot include oboseală, febră și învințire sau sângerare ușoară.
- dacă aveți semne de alergii apărute brusc cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație, acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- dacă aveți simptome de inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), aceasta a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina deoarece pegfilgrastim poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea Ziextenzo. Opiți utilizarea Ziextenzo și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Ziextenzo decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Pierderea răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu pegfilgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Ziextenzo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Pegfilgrastim nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ziextenzo, vă rugăm să vă informați medicul.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți Ziextenzo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ziextenzo nu are nici un efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ziextenzo conține sorbitol (E 420) și sodiu.

Acest medicament conține 30 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută care este echivalent cu 50 mg/ml.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Ziextenzo

Ziextenzo este utilizat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizați întotdeauna Ziextenzo exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este o injecție subcutană (injectare sub piele) utilizând o seringă preumplută de 6 mg și trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Auto-injectarea Ziextenzo

Medicul va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Ziextenzo singur. Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum se efectuează injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta.

Pentru alte instrucțiuni despre modul de auto-injectare al Ziextenzo, vă rugăm să citiți secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Nu agitați puternic Ziextenzo deoarece aceasta îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați Ziextenzo mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Ziextenzo decât era necesar, trebuie să contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Ziextenzo

Dacă vă efectuați singur injecția și ați uitat să vă administrați doza de Ziextenzo, trebuie să contactați medicul pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la medicament adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:

- umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente numite sindrom de permeabilitate capilară (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durerea osoasă. Medicul vă va spune ce să luați pentru a ameliora această durere.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere la locul injectării.
- dureri generale la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar ele vor fi detectate de testele de rutină. Numărul de globule albe poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete sanguine poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții de tip alergic, cum sunt înroșire și bufeuri, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, greutate în respirație, umflarea feței).
- creștere a mărimii splinei.
- ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați medicul imediat dacă apare durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme respiratorii. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți respiratorii, spuneți medicului.
- sindromul Sweet (leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră), dar și alți factori pot juca un anumit rol.
- vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge din piele).
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită).
- roșeață la locul de injectării.
- expectorație cu sânge (hemoptizie).

- tulburări ale sângelui [sindrom mielodisplazic (SMD) sau leucemie mieloidă acută (LMA)].

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânului (hemoragie pulmonară).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu vezicule centrale pe trunchi, cu exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome asemănătoare gripei. Opreți utilizarea Ziextenzo dacă dezvoltăți aceste simptome și contactați medicul sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ziextenzo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

Puteți scoate Ziextenzo din frigider și să îl țineți la temperatura camerei (sub 35 °C) pentru cel mult 120 de ore. Odată scoasă din frigider și ținută la temperatura camerei (nu peste 35 °C), o seringă trebuie folosită în interval de 120 de ore, fie aruncată.

A nu se congela. Ziextenzo poate fi folosit dacă a fost congelat întâmplător pentru o singură perioadă de mai puțin de 24 de ore.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu folosiți acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ziextenzo

- Substanța activă este pegfilgrastimul. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sorbitol (E 420), polisorbitat 20, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Ziextenzo conține sorbitol (E 420) și sodiu”.

Cum arată Ziextenzo și conținutul ambalajului

Ziextenzo este o soluție injectabilă (injecție) limpede și incoloră până la galben pal în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Fiecare cutie conține o seringă de sticlă preumplută cu un opritor de cauciuc al pistonului (cauciuc brombutilic, fără latex), un piston, un ac din oțel inoxidabil atașat de calibrul 29 și capac pentru ac (elastomer termoplastic, fără latex). Seringile sunt prevăzute cu o protecție automată a acului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Fabricantul

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel.: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Nederland

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

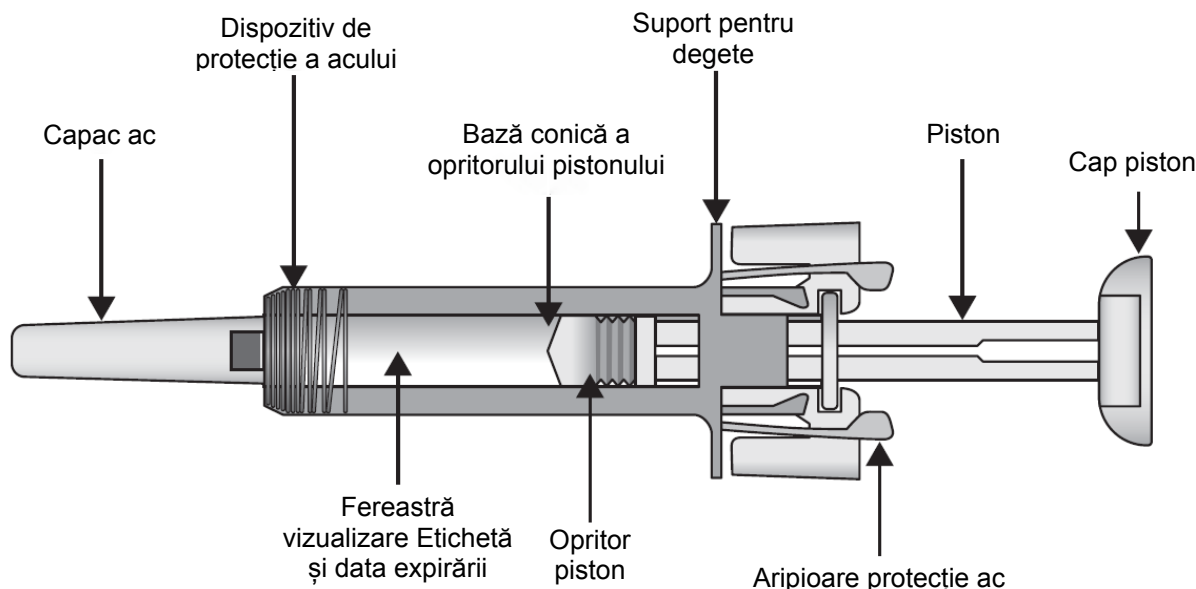
Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Instrucțiuni privind utilizarea seringii preumplute Ziextenzo cu dispozitiv de protecție a acului

Pentru a evita posibilele infecții și pentru a vă asigura că utilizați corect medicamentul, este important să respectați aceste instrucțiuni.

Citiți TOATE aceste instrucțiuni înainte de injectare. Este important să nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist. Cutia de carton conține seringă preumplută sigilată individual într-un blister de plastic.

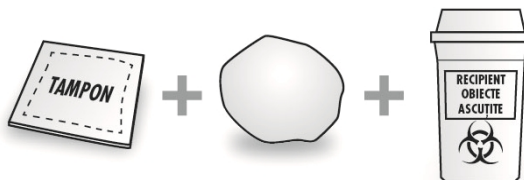
Seringa preumplută Ziextenzo cu dispozitiv de protecție a acului



După ce medicamentul a fost injectat, protecția acului se va activa și va acoperi acul. Protecția acului este destinată protejării profesioniștilor din domeniul sănătății, cadrelor medicale și pacienților de rănilor provocate de înțepăturile accidentale cu acul după injectare.

De ce mai aveți nevoie pentru injectare:

- Tampon cu alcool.
- Tampon de vată sau comprese de tifon.
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.



Informații importante de siguranță

Atenție: Nu lăsați seringă preumplută la vedere și îndemâna copiilor.

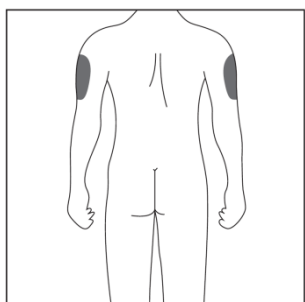
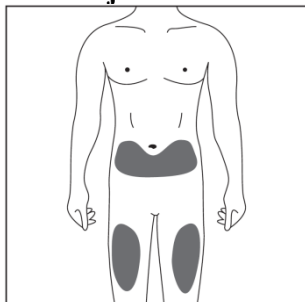
1. Nu deschideți cutia de carton până când nu sunteți gata să utilizați seringă preumplută.
2. Nu utilizați seringă preumplută dacă blisterul este desigilat, pentru că e posibil să nu poată fi utilizată în condiții de siguranță.
3. Nu utilizați seringă preumplută dacă există lichid pe blister. Nu utilizați seringă preumplută dacă capacul acului lipsește sau nu este pus corespunzător. În toate aceste cazuri, returnați întregul ambalaj al medicamentului la farmacie.
4. Nu lăsați niciodată seringă preumplută nesupravegheată, într-un loc unde alte persoane ar putea umbla la ea.
5. Nu agitați seringă preumplută.
6. Fiți atenți să nu atingeți aripioarele protecției acului înainte de utilizare. Dacă le atingeți, protecția acului se poate activa prea devreme.
7. Nu scoateți capacul acului decât înainte de injectare.
8. Seringă preumplută nu poate fi refolosită. Aruncați seringă imediat după utilizare, într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

9. Nu utilizați seringă dacă a fost scăpată pe o suprafață dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului.

Cum se păstrează seringă preumplută Ziextenzo

1. Păstrați seringă preumplută ambalată în blister în cutia sa de carton, pentru a fi protejată de lumină.
2. A se păstra la frigider între 2 °C and 8 °C. **A nu se congela.**
3. Înainte de utilizare, scoateți seringă preumplută din frigider și lăsați Ziextenzo să ajungă la temperatura camerei (până la maximum 35 °C) timp de circa 15-30 de minute.
4. **Nu utilizați** seringă preumplută după data de expirare înscrisă pe cutia de carton sau pe eticheta de pe seringă. Dacă a expirat, duceți înapoi toată cutia la farmacie.

Locul injectării



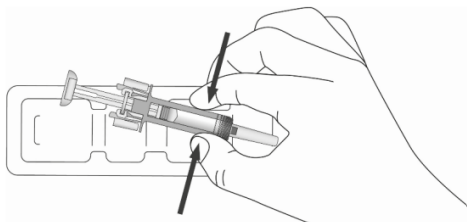
Locul injectării este locul de pe corp în care veți utiliza seringă preumplută.

- Locul recomandat este partea superioară a coapselor. Puteți utiliza de asemenea partea inferioară a abdomenului, **mai puțin** zona de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului).
- Alegeți un loc diferit de fiecare dată când vă faceți o injecție.
- Nu injectați în zonele în care pielea prezintă sensibilitate, echimoze, roșeață sau unde este întărită. Evitați zonele în care sunt prezente cicatrice sau vergeturi.

Dacă un îngrijitor vă administrează injecția, poate folosi și regiunea exterioară a brațelor.

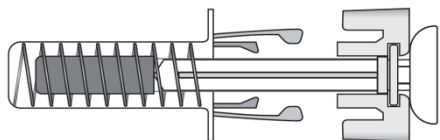
Pregătirea seringii preumplute Ziextenzo gata de utilizare

1. Scoateți din frigider cutia de carton care conține seringă preumplută ambalată în blister și lăsați-o **nedesfăcută** timp de aproximativ 15-30 de minute pentru a ajunge la temperatura camerei.
2. Când sunteți pregătit să utilizați seringă preumplută, desfaceți blisterul și spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
3. Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool.
4. Scoateți seringă preumplută din blister ținând-o de partea din mijloc, așa cum se arată mai jos. Nu prindeți de piston. Nu prindeți de capacul acului.



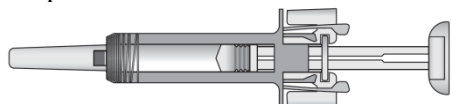
5. Asigurați-vă că protecția de plastic transparentă a acului este poziționată peste corpul din sticlă al seringii. În cazul în care protecția transparentă a acului acoperă capacul acului (așa cum se arată mai jos), dispozitivul de protecție a acului seringii a fost activat; **NU UTILIZAȚI** această seringă, luați o seringă nouă. Imaginea de mai jos arată o seringă gata de utilizare.

Dispozitiv ACTIVAT - NU UTILIZAȚI



În această configurație, protecția acului este **ACTIVATĂ** - **NU UTILIZAȚI** seringă preumplută

Dispozitiv GATA DE UTILIZARE

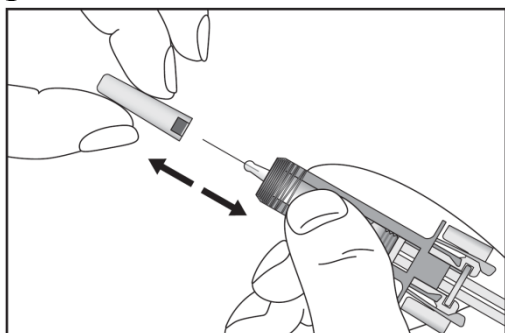


În această configurație, protecția acului **NU ESTE ACTIVATĂ**, iar seringă preumplută este gata de utilizare

6. Inspectați seringă preumplută. Lichidul trebuie să fie limpede. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben pal. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în lichid. Acest lucru este normal. **Nu utilizați** seringă preumplută în cazul în care observați particule și/sau modificări de culoare.
7. **Nu utilizați** dacă seringă este spartă sau activată. Duceți seringă preumplută Ziextenzo și ambalajul înapoi la farmacie.

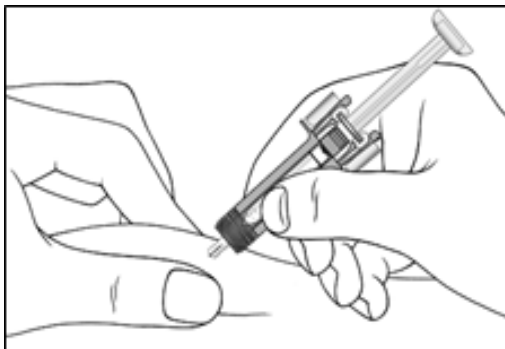
Cum se folosește seringă preumplută Ziextenzo

1



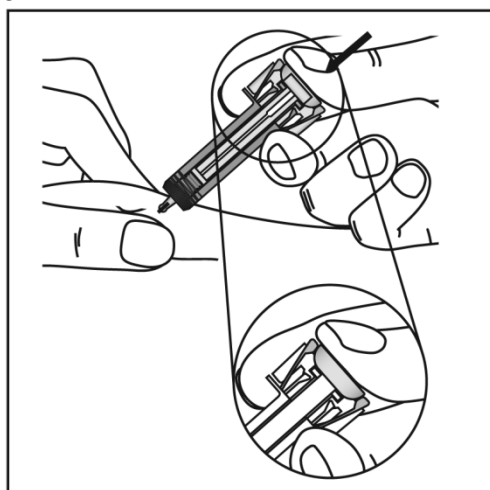
Îndepărtați cu atenție capacul acului, trăgând de el. Eliminați capacul acului la deșeuri. La capătul acului, e posibil să vedeți o picătură de lichid. Acest lucru este normal.

2



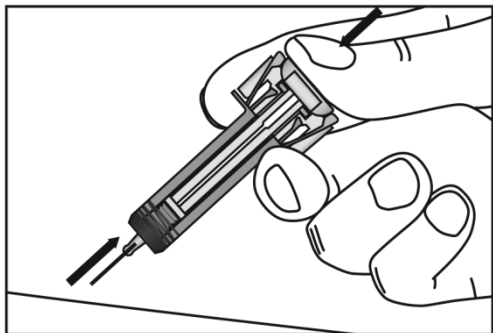
Prindeți ușor între degete locul de administrare a injecției și introduceți acul așa cum se arată. Împingeți acul până la capăt pentru a vă asigura că medicamentul va fi integral administrat.

3



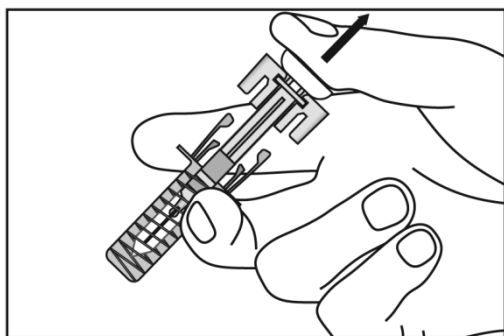
Ținând seringă preumplută așa cum se arată, împingeți **lent** pistonul **până la capăt**, astfel încât capul pistonului să intre complet între aripioarele protecției acului. Țineți pistonul complet apăsat în timp ce țineți seringă nemișcată timp de 5 secunde.

4



Țineți pistonul complet apăsat în timp ce trageți cu atenție acul de la locul injectării și îl scoateți din piele.

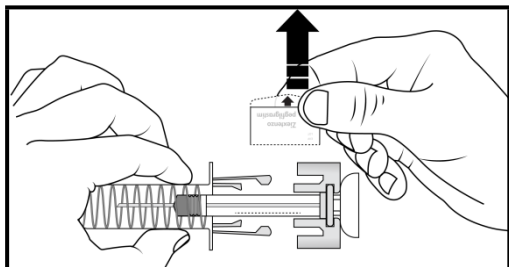
5



Dați încet drumul pistonului și lăsați protecția acului seringii să acopere automat acul expus.

La locul injectării, este posibil să existe o cantitate mică de sânge. Puteți aplica un tampon de vată sau o compresă de tifon pe locul injectării, ținând apăsat timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectiei. Dacă este nevoie, acoperiți locul injectiei cu un plasture.

6



Doar pentru cadrele medicale

Denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie în mod clar înregistrată în fișa pacientului. Îndepărtați și păstrați eticheta seringii preumplute. Rotiți pistonul pentru a putea muta eticheta într-o poziție în care să o puteți îndepărta.

7



Instrucțiuni de eliminare

Aruncați seringă utilizată într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (recipient impenetrabil, cu închidere).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.