

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziextenzo 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum* 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 10 mg/ml založená pouze na bílkovinách**.

* Produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG).

** Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto léku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ziextenzo má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 6 mg přípravku Ziextenzo (jedna předplněná injekční stříkačka) podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Speciální populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu u dětí nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin, není doporučena.

Způsob podání

Ziextenzo je určen k subkutánnímu podání.

Injekce má být aplikována do stehna, břicha nebo horní části paže. Pro pokyny k zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Všeobecná upozornění a opatření

Na základě omezených klinických dat lze očekávat podobný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií (AML) (viz bod 5.1). Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s AML. Proto má být u těchto pacientů přípravek podáván se zvláštní opatrností.

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat dělení myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobný účinek může být ve stejných podmínkách pozorován i u některých ne-myeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární AML; proto se nemá u těchto pacientů používat. Zvláštní pozornost má být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukémie od AML.

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s nově zjištěnou AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem t(15;17) dosud nebyla stanovena.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyla hodnocena u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávky.

Plicní nežádoucí příhody

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, jsou pravděpodobně ve vyšším riziku (viz bod 4.8).

Výskyt příznaků plicního onemocnění jako je kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba

pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů dostávajících filgrastim a pegfilgrastim. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Je doporučeno vyšetřovat moč.

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Po podání faktoru stimulujícího granulocytové kolonie byl hlášen syndrom zvýšené permeability kapilár, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu zvýšené permeability kapilár, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny obvykle bezpříznakové případy splenomegalie a případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anemie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii ani anemii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné sledování počtu krevních destiček a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic (viz bod 4.8). U pacientů léčených s rakovinou prsu a plic monitorujte známky a příznaky MDS/AML.

Srpkovitá anemie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií byly spojeny krize srpkovité anémie (viz bod 4.8). Lékař má proto přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií předepisovat pegfilgrastim s opatrností; má pravidelně kontrolovat příslušný klinický nález a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazo-okluzivní krize, jež by mohly doprovázet terapii tímto přípravkem.

Leukocytóza

Počet leukocytů (WBC) $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Žádné nežádoucí příhody přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Toto zvýšení WBC je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky tohoto přípravku a možnému riziku vzniku leukocytózy je třeba WBC během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud WBC překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu pegfilgrastimem trvale ukončete. Pegfilgrastim nepodávejte pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou pegfilgrastimem byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání pegfilgrastimu vyvinul SJS, nesmí být léčba pegfilgrastimem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Imunogenita

Může dojít k imunogenitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlosti tvorby protilátek proti pegfilgrastimu jsou obecně nízké. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Další upozornění

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu při mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů nebo u zdravých dárců nebyla dostatečně zhodnocena.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci těchto vyšetření.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecím modelu mělo za následek potenciální myelosuprese.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání pegfilgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pegfilgrastimu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Informace o vylučování pegfilgrastimu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání pegfilgrastimu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samečů nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6-9krát vyšších, než je doporučená dávka pro člověka (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pegfilgrastim nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté $\geq 1/10$) a muskuloskeletální bolest (časté $\geq 1/100$ až $< 1/100$). Bolest kostí byla obecně mírná až středně těžká, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe, erytému, zrudnutí a hypotenze (méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). U pacientů dostávajících pegfilgrastim se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom zvýšené permeability kapilár, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u pacientů s nádorem podstupujících chemoterapii po podání faktoru stimulujícího granulocytové kolonie; viz bod 4.4.a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Splenomegalie, obvykle bezpříznaková, je méně častá.

Ruptura sleziny včetně několika fatálních případů je méně často hlášena po podání pegfilgrastimu (viz bod 4.4).

Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů či plicní fibrózy. Méně často vedly některé z popsáných případů k dechovému selhání nebo k ARDS, který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anemie nebo pacientů se srpkovitou anemií byly hlášeny ojedinělé případy krizi srpkovité anemie (méně časté u pacientů se srpkovitou anemií) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Nežádoucí účinky | | | |
|---|---------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy) | | | Myelodysplastický syndrom ¹ Akutní myeloidní leukémie ¹ | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | Trombocytopenie ¹ Leukocytóza ¹ | Krize u srpkovité anemie ² Splenomegalie ² Ruptura sleziny ² | |
| Poruchy imunitního systému | | | Hypersenzitivní reakce Anafylaxe | |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | Vzestup hladiny kyseliny močové | |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy ¹ | | | |
| Cévní poruchy | | | Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹ | Aortitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | Syndrom akutní respirační tísně ² Plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty a plicní fibróza) Hemoptýza | Plicní krvácení |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea ¹ | | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | | Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) ^{1,2} Kožní vaskulitida ^{1,2} | Stevensův-Johnsonův syndrom |

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Nežádoucí účinky | | | |
|--|----------------------|---|--|----------------------------------|
| | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Bolest kostí | Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku) | | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | Glomerulonefritida ² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Bolest v místě podání injekce ¹ Nekardiální bolest na hrudi | Reakce v místě podání injekce ² | |
| Vyšetření | | | Vzestup hladiny laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ Přechodný vzestup u funkčních jaterních testů jako ALT nebo AST ¹ | |

¹ Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán po uvedení léku na trh, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných, klinických studiích u dospělých. Kategorie četnosti byla odhadována ze statistického výpočtu na základě 1 576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba - maligní hematologické onemocnění.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce v místě podání injekce, včetně erytému (méně časté) a rovněž bolesti v místě podání injekce (časté).

Byly zaznamenány časté případy leukocytózy (počet bílých krvinek [WBC] > 100 × 10⁹/l) (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, byly zaznamenány méně často reverzibilní lehké až středně těžké vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy, a méně často u laktátdehydrogenázy. Tyto vzestupy neměly žádný klinický korelát.

Nauzea a bolest hlavy byly zaznamenány velmi často u pacientů dostávajících chemoterapii.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii byly pozorovány méně časté elevace funkčních jaterních testů jako alaninaminotransferáza (ALT) nebo aspartátaminotransferáza (AST). Tato zvýšení byla přechodná s návratem k původním hodnotám.

V epidemiologické studii u pacientů s rakovinou prsu a plic bylo pozorováno zvýšené riziko MDS/AML po léčbě přípravkem Ziextenzo spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií (viz bod 4.4).

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu zvýšené permeability kapilár při použití faktoru stimulujícího granulocytové kolonie. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s použitím u dětí jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0–5 let (92 %) byl pozorován ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6–11 let (80 %) a 12–21 let (67 %) a dospělými vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (viz body 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 µg/kg bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí příhody byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF); ATC kód: L03AA13

Ziextenzo je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Humánní faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou 20 kd polyethylenkoglykolu (PEG). Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance.

Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofilie vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory, má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF je schopen podněcovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk *in vitro* a podobný efekt lze pozorovat rovněž u některých non-myeloidních buněk *in vitro*.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pivotních studiích u pacientů s rakovinou prsu s vysokým rizikem ve stádiu II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus snížilo trvání neutropenie a incidenci

febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (medián délky podávání byl 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30-40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95% CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8%; -1,1 %).

Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu, léčených chemoterapeutickým režimem s 10-20% rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání čtyř cyklů). 928 pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim, nebo placebo, a to přibližně 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). Nutnost hospitalizace a spotřeba intravenózních antiinfektiv v souvislosti s klinickou diagnózou febrilní neutropenie byla nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání se skupinou s placebem (1 % versus 14 %, p < 0,001 a 2 % versus 10 %, p < 0,001).

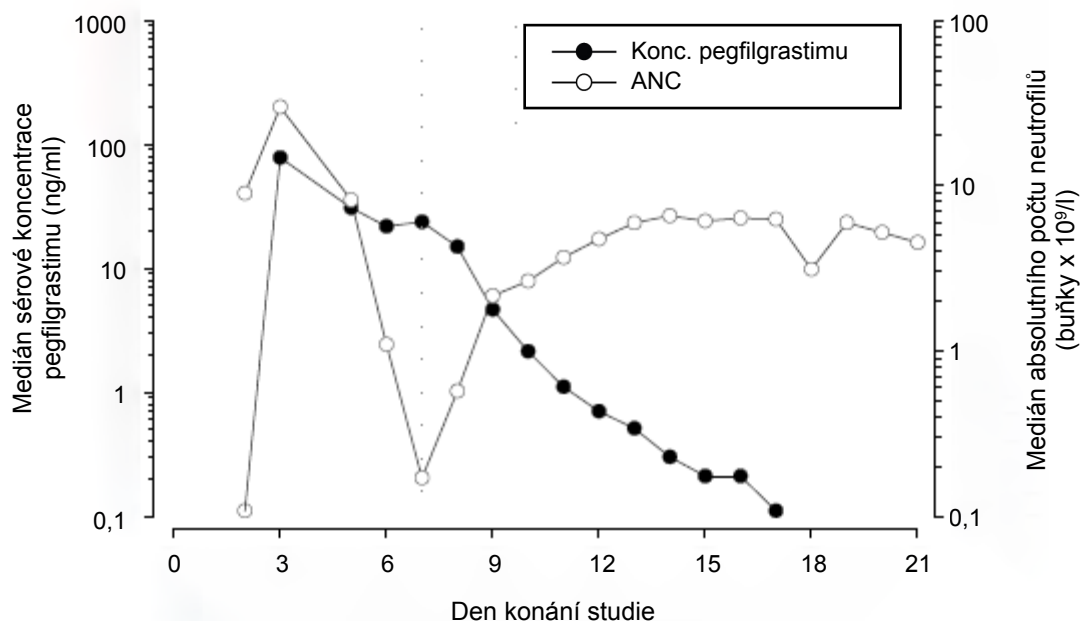
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byl v obou sledovaných skupinách odhadnut na 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4).

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s dětskými pacienty se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (neutrofilů < 0,5 × 10⁹/l) u mladších dětí ve věku 0-5 let (8,9 dní) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let a 12-21 let (6 dní a 3,7 dní v uvedeném pořadí) a dospělých. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0-5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (70 %) a ve věku 12-21 let (33 %) a s dospělými (viz bod 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových sérových koncentrací pegfilgrastimu dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofilů, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samo-regulační clearance, sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil mediánu sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů (ANC) u pacientů léčených chemoterapií po jednorázovém injekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V nezaslepené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky pegfilgrastimu neměl různý stupeň poruchy funkce ledvin, včetně konečného stádia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších osob (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0-5 let) měla vyšší průměrnou expozici pegfilgrastimu (AUC ± směrodatná odchylka) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) než starší děti ve věku 6-11 let ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) a 12-21 let ($29,3 \pm 23,2 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0-5 let) byla u pediatrických pacientů průměrná hodnota AUC podobná té, která byla zjištěna u dospělých s karcinomem prsu ve stádiu II-IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, které dostávaly subkutánně pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobných než je doporučená dávka pro člověka, zjištěna embryo/fetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie u potkanů naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 20
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, obzvláště ne s roztoky chloridu sodného.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Přípravek Ziextenzo může být vystaven pokojové teplotě (do 35 °C) na maximálně jedno období ne delší než 120 hodin. Ziextenzo ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 120 hodin musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení přípravku Ziextenzo teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovým uzávěrem pístu (brombutylová pryž, bez latexu), táhlem pístu, jehlou 29 G z nerezové oceli a pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer, bez latexu) s automatickým chráničem jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku.

Velikost balení jedné předplněné stříkačky v blistrovém balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím roztok přípravku Ziextenzo zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

Excesivní třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před použitím nechte předplněnou injekční stříkačku na 15-30 minut dosáhnout pokojové teploty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1327/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Rakousko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sandoz GmbH
Schaftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziextenzo 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, hydroxid sodný, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s automatickým chráničem jehly obsahující 0,6 ml injekčního roztoku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Na jedno použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Důležité: Než začnete používat předplněnou injekční stříkačku, přečtěte si příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte prudkému třepání.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ.**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1327/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ziextenzo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTER

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziextenzo 6 mg injekce
pegfilgrastimum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

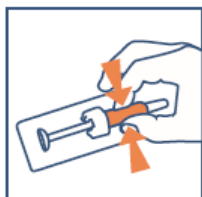
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Ziextenzo 6 mg injekce
pegfilgrastimum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ziextenzo 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pegfilgrastimum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ziextenzo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ziextenzo používat
3. Jak se Ziextenzo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ziextenzo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ziextenzo a k čemu se používá

Ziextenzo obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií pomocí bakterie *E.coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná přirozené bílkovině (faktor stimulující kolonie granulocytů) tvořené ve Vašem těle.

Ziextenzo se používá ke zkrácení období neutropenie (nízkého počtu bílých krvinek) a k potlačení výskytu febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou), které mohou doprovázet cytotoxickou chemoterapii (léčiva, jež působí proti rychle rostoucím buňkám). Bílé krvinky mají důležitou funkci pomáhat organismu v boji s infekcí. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, a to může vést ke snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, nezbyvá jich dostatek k boji s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Ziextenzo Vám byl předepsán lékařem proto, aby podpořil kostní dřeň (část kosti, ve které se tvoří krevní buňky) k produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ziextenzo používat

Nepoužívejte přípravek Ziextenzo

- Jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim, nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ziextenzo se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- se u Vás vyskytne alergická reakce včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky a svědících oblastí na kůži.
- se u Vás vyskytne kašel, horečka a dušnost. To může být příznakem akutního syndromu dechové tísně (ARDS).
- se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:
 - otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otoky břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla. Viz bod 4.
- jestliže máte bolesti v levé horní části břicha nebo v horní části ramene. Tyto příznaky mohou souviset s postižením sleziny (splenomegalie).
- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonie), vodu na plicích (plicní edém), zánět plic (intersticiální plicní choroba) nebo abnormální RTG snímky plic (plicní infiltrace).
- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo anemie) nebo snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie). Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat.
- trpíte srpkovitou anemií. Váš lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav.
- jste pacientem s rakovinou prsu nebo plic. Přípravek Ziextenzo může v kombinaci s chemoterapií a/nebo radiační terapií zvýšit riziko prekancerózního onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS) nebo zhoubného onemocnění krve zvaného akutní myeloidní leukémie (AML). Příznaky mohou zahrnovat únavu, horečku a snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.
- máte náhlé příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění kůže nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), který byl u pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč, protože pegfilgrastim může poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

V souvislosti s používáním přípravku Ziextenzo byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom). Přestaňte používat přípravek Ziextenzo a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z příznaků popsanych v bodu 4.

Poradte se se svým lékařem o riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud se u Vás vyvine nebo by se mohlo vyvinout zhoubné onemocnění krve, smíte přípravek Ziextenzo používat pouze v případě, že o tom rozhodne Váš lékař.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu pegfilgrastimem, bude Váš lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Další léčivé přípravky a Ziextenzo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Pegfilgrastim nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, pokud:

- jste těhotná;
- domníváte se, že můžete být těhotná nebo;
- plánujete otěhotnět.

Pokud při léčbě přípravkem Ziextenzo otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojít, jestliže používáte přípravek Ziextenzo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ziextenzo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Ziextenzo obsahuje sorbitol (E 420) a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Ziextenzo používá

Ziextenzo je určen pouze dospělým pacientům ve věku 18 let a více.

Vždy používejte přípravek Ziextenzo přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá dávka je 6 mg v jedné podkožní injekci podávané z předplněné injekční stříkačky. Tato dávka se má podat nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Podávání injekcí přípravku Ziextenzo pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Ziextenzo. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo sestra. Nepokoušejte se dát si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce přípravku Ziextenzo, naleznete na konci této příbalové informace.

Přípravek Ziextenzo prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ziextenzo, než jste měl(a)

V případě, že jste použil(a) více přípravku Ziextenzo, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Ziextenzo

Jestliže si podáváte injekci sám (sama) a zapomněl(a) jste si podat dávku přípravku Ziextenzo, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, řekněte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otoky břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky méně častého (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete proti bolesti užívat.
- pocit na zvracení a bolesti hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- bolest v místě podání injekce.
- bolestivost kloubů a svalů.
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou odhaleny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu podlitin.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce včetně zčervenání a zrudnutí, kožní vyrážky a vyvýšených svědivých oblastí na kůži.
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dušnost, otok obličeje).
- zvětšení sleziny.
- roztržení sleziny. Některé případy roztržení sleziny byly smrtelné. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť tento příznak může být spojený s poškozením sleziny.
- potíže s dechem. Máte-li kašel, horečku nebo dušnost, sdělte to, prosím, svému lékaři.
- byl zaznamenán Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené bolestivé rány na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou). Zde však mohou hrát roli i jiné faktory.
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži).
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).
- zčervenání v místě podání injekce.
- vykašlávání krve (hemoptýza).
- poruchy krve (myelodysplastický syndrom [MDS] nebo akutní myeloidní leukémie [AML]).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- plicní krvácení (pulmonální hemoragie).
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůži, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích a mohou mu předcházet příznaky podobné chřipce a horečka. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte používat přípravek Ziextenzo a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).^{*} Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ziextenzo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Přípravek Ziextenzo můžete vyjmout z chladničky a uchovávat při pokojové teplotě (do 35 °C) nejdéle po dobu 120 hodin. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 35 °C), musí být buďto použita do 120 hodin nebo zlikvidována.

Chraňte před mrazem. Přípravek Ziextenzo je možné použít, pokud došlo k jeho náhodnému zmrznutí na jedno období kratší než 24 hodin.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ziextenzo obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, hydroxid sodný, voda pro injekci. Viz bod 2 „Ziextenzo obsahuje sorbitol (E 420) a sodík“.

Jak Ziextenzo vypadá a co obsahuje toto balení

Ziextenzo je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml).

Jedno balení obsahuje jednu skleněnou předplněnou injekční stříkačku s pryžovým uzávěrem pístu (brombutylová pryž, bez latexu), táhlem pístu, jehlou 29 G z nerezové oceli a krytem jehly (termoplastický elastomer, bez latexu). Stříkačky se poskytují s automatickým chráničem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

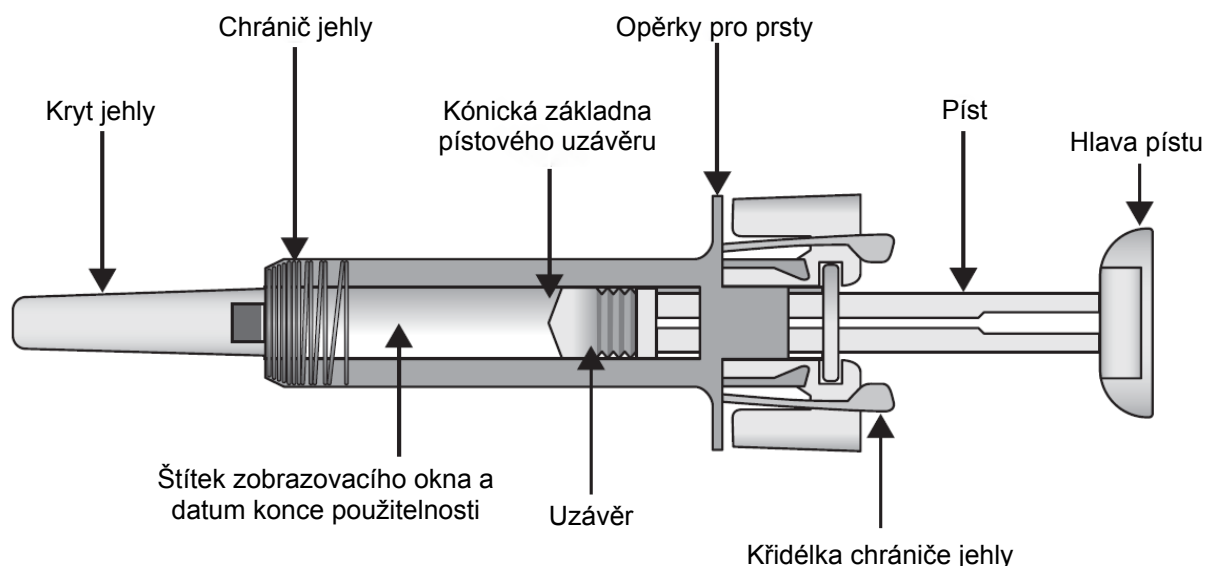
Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Návod k použití Ziextenzo předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

Aby nedošlo k možnému infikování a bylo zajištěno správné používání léčivého přípravku, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před zahájením injekčního podávání si přečtěte VŠECHNY tyto pokyny. Je důležité nepokoušet se aplikovat si injekci, pokud vám lékař, sestra nebo lékárník neposkytnou školení. Balení obsahuje předplněnou injekční stříkačku samostatně balenou v plastovém blistru.

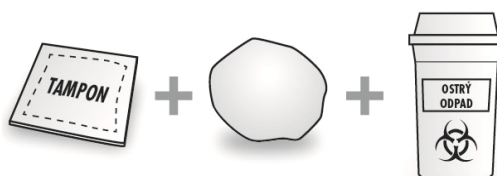
Předplněná injekční stříkačka Ziextenzo s chráničem jehly



Po vstříknutí léčivého přípravku se aktivuje chráníč jehly a jehlu překryje. Chráníč jehly slouží k ochraně poskytovatelů zdravotní péče, ošetřovatelů a pacientů před poraněním náhodným píchnutím po podání injekce.

Co je k podání injekce ještě třeba:

- Tampón namočený v alkoholu.
- Chomáček vaty nebo gáza.
- Nádoba na ostrý odpad.



Důležité bezpečnostní informace

Pozor: Uchovávejte předplněné injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí.

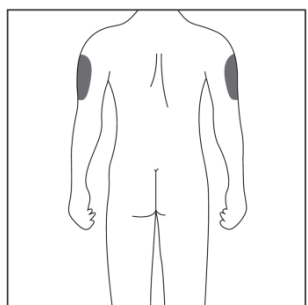
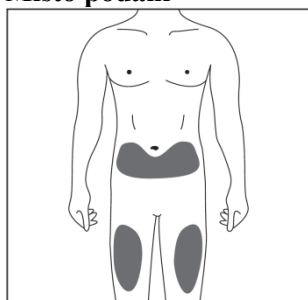
1. Neotevírejte obal, pokud nejste připraveni použít předplněnou injekční stříkačku.
2. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud je těsnění na blistru poškozené, protože nemusí být její použití bezpečné.
3. Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je v blistru tekutina. Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud kryt jehly chybí nebo nedrží správně. Ve všech těchto případech vraťte celý balíček přípravku do lékárny.
4. Předplněnou injekční stříkačku nenechávejte nikdy bez dozoru, kdy by s ní někdo mohl neoprávněně manipulovat.
5. Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.
6. Před použitím se nedotýkejte křidélek chrániče jehly. Tím, že se jich dotknete, můžete chráníč jehly aktivovat příliš brzy.
7. Kryt jehly sundejte až před bezprostřední aplikací injekce.
8. Předplněnou injekční stříkačku nelze používat opakovaně. Použitou injekční stříkačku zlikvidujte ihned po použití do kontejneru na ostré předměty.

9. Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch nebo spadla po odstranění krytu jehly.

Uchovávání předplněné injekční stříkačky Ziextenzo

1. Blistrovou předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v obalu, aby byla chráněna před světlem.
2. Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C a 8 °C. **Chraňte před mrazem.**
3. Před použitím vyjměte předplněnou injekční stříkačku z chladničky a nechejte přípravek Ziextenzo přizpůsobit pokojové teplotě (až 35 °C) na cca 15-30 minut.
4. **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku po konci data použitelnosti uvedeného na obalu nebo štítku stříkačky. Pokud použitelnost vypršela, vraťte celé balení do lékárny.

Místo podání

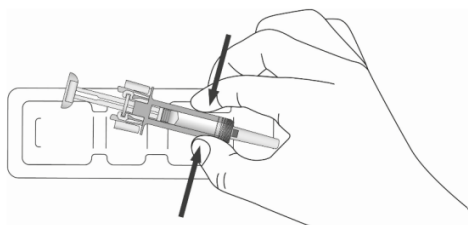


Místo podání je místo na těle, kde předplněnou injekční stříkačku použijete.

- Doporučuje se přední strana stehen. Můžete také použít dolní část břicha, **ne** však oblast 5 centimetrů kolem pupíku.
 - Při každém podání injekce si vyberte jiné místo.
 - Injekci nepodávejte do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, červená, šupinatá nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.
- Pokud vám injekci aplikuje pečovatel, je také možné použít vnější horní část paže.

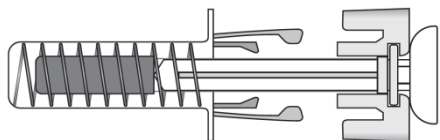
Příprava předplněné injekční stříkačky s přípravkem Ziextenzo na použití

1. Vyjměte krabičku s předplněnou injekční stříkačkou z chladničky a nechejte ji **neotevřenou** cca 15-30 minut, aby se přizpůsobila pokojové teplotě.
2. Jakmile jste připraveni předplněnou injekční stříkačku použít, otevřete blistr a důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou.
3. Místo aplikace očistěte tamponem namočeným v alkoholu.
4. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru tak, že ji uchopíte uprostřed, jak je znázorněno níže. Neberte stříkačku za píst. Neberte stříkačku za kryt jehly.



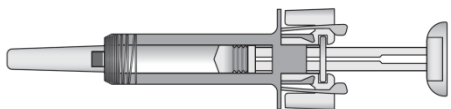
5. Zkontrolujte, že je plastový průhledný chránič jehly nad kartuší skleněné stříkačky. Jestliže průhledný chránič jehly překrývá kryt jehly (jak je znázorněno níže), je chránič jehly aktivován. **NEPOUŽÍVEJTE** tuto stříkačku a vezměte si novou. Následující obrázek znázorňuje stříkačku připravenou k použití.

ZAŘÍZENÍ AKTIVOVÁNO –
NEPOUŽÍVEJTE



Při tomto nastavení je chránič jehly
AKTIVOVANÝ – předplněnou injekční stříkačku
NEPOUŽÍVEJTE

ZAŘÍZENÍ JE PŘIPRAVENO K POUŽITÍ

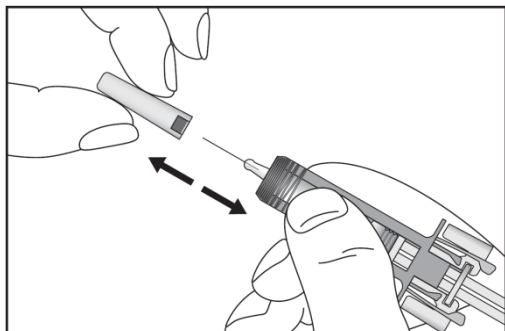


Při tomto nastavení **NENÍ** chránič jehly
AKTIVOVANÝ a předplněná injekční stříkačka
je připravena k použití

6. Předplněnou injekční stříkačku zkontrolujte. Tekutina má být čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá. Může obsahovat malou vzduchovou bublinku. To je normální. Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud pozorujete nějaké jiné částičky a/nebo změnu barvy.
7. **Nepoužívejte** stříkačku, pokud je poškozená nebo aktivovaná. Předplněnou injekční stříkačku a balení přípravku Ziextenzo vraťte do lékárny.

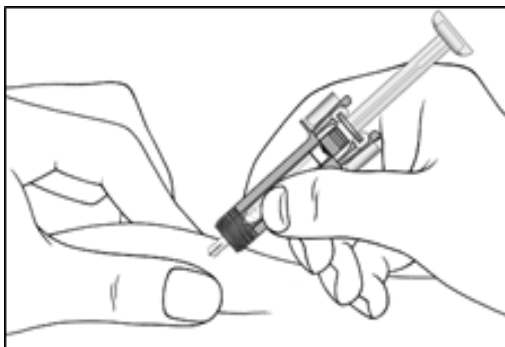
Návod k použití předplněné injekční stříkačky Ziextenzo

1



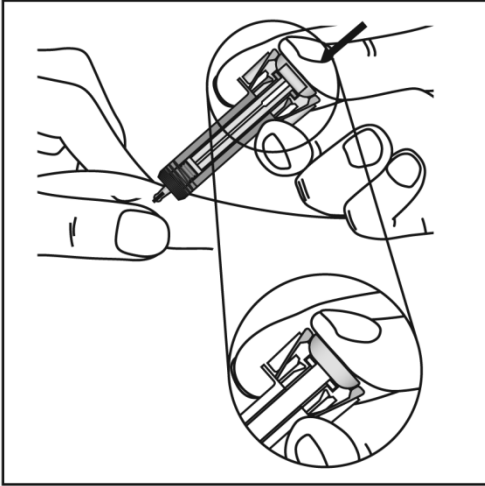
Opatrně vytáhněte kryt jehly přímo ven. Kryt jehly zlikvidujte. Na konci jehly může být kapička tekutiny. To je normální.

2



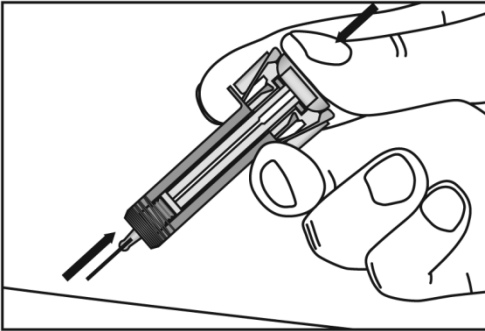
Jemně uchopte kůži v místě podání a vpíchněte jehlu do kůže podle popisu. Jehlu vpíchněte do kůže celou, aby se zajistilo plné podání léku.

3



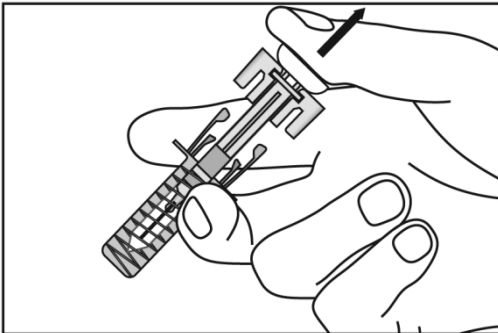
Držte předplněnou injekční stříkačku, jak je znázorněno, a **pomalou** stlačujte píst až **tak daleko, jak je možné**, aby byla hlava pístu zcela mezi křídélky chrániče jehly.
Píst držte zcela stisknutý a podržte stříkačku 5 sekund na místě.

4



Stříkačku držte zcela stlačenou a opatrně vytáhněte jehlu rovně z místa vpichu a kůže.

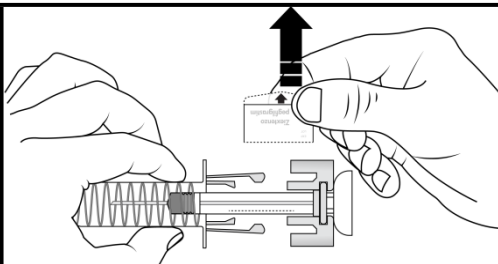
5



Píst pomalu uvolňujte a nechte chránič jehly automaticky překrýt vysunutou jehlu.

V místě vpichu může být troška krve. Na místo vpichu můžete zatlačit chomáčkem vaty nebo gázou a podržet 10 vteřin. Místo vpichu netřete. Můžete je překrýt malou náplastí, pokud to je potřeba.

6



Pouze pro zdravotnické pracovníky

Obchodní název podaného přípravku má být v záznamu pacienta zřetelně zaznamenán.
Oddělte a uschovejte štítek předplněné injekční stříkačky. Otáčejte pístem tak, aby se štítek stříkačky dostal do pozice, kde ho můžete oddělit.

7



Pokyny k likvidaci

Použitou stříkačku vyhoďte do kontejneru na ostré předměty (uzavíratelná nádoba, kterou nelze prorazit).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.