

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ziextenzo 6 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim* dans 0,6 mL de solution injectable. La concentration exprimée en protéine pure est de 10 mg/mL**.

*Produit sur des cellules d'*Escherichia coli*, par la technique de l'ADN recombinant suivi d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG).

**La concentration est de 20 mg/mL lorsque la fraction pegylée (PEG) est prise en compte.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'autres protéines pegylées ou non pegylées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Excipients à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol (E 420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution injectable limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ziextenzo doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie.

Posologie

Une dose de 6 mg (en une seringue unique préremplie) de Ziextenzo est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pegfilgrastim chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Atteinte de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux, y compris ceux présentant une maladie rénale à un stade avancé.

Mode d'administration

Ziextenzo est destiné à une utilisation par voie sous-cutanée.

L'injection doit être faite dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Mises en garde et précautions générales

Un nombre limité de données cliniques suggère que l'effet du pegfilgrastim et du filgrastim sur le temps de récupération d'une neutropénie sévère est comparable chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) *de novo* (voir rubrique 5.1). Cependant, les effets à long terme du pegfilgrastim n'ont pas été établis dans les LAM ; par conséquent, il doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) peut stimuler la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de LAM secondaire ; par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une LAM.

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été établies chez les patients de moins de 55 ans atteints de LAM *de novo* et présentant une cytogénétique t(15;17).

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Effets indésirables pulmonaires

Après administration de G-CSF, des cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire

aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, le pegfilgrastim doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Glomérulonéphrite

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Après administration de pegfilgrastim, des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le volume de la rate doit être surveillé attentivement (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez des patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

Thrombopénie et anémie

Un traitement par pegfilgrastim seul ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues au maintien d'une chimiothérapie myélosuppressive aux doses et délais prévus. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration d'une chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon

Dans le cadre de l'étude observationnelle après commercialisation, le pegfilgrastim associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de cancer du sein et du poumon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

Anémie falciforme

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le pegfilgrastim doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

Hyperleucocytose

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 1 % des sujets recevant du pegfilgrastim. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, spécifiquement observée 24 à 48 heures après l'administration et conforme aux effets pharmacodynamiques de ce médicament. De par les effets cliniques et le potentiel de leucocytose, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement. Si, après la date prévue du nadir, le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/L$, ce médicament doit être arrêté immédiatement.

Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, a été observée chez des patients traités par pegfilgrastim, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer de pegfilgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au pegfilgrastim ou au filgrastim. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient devra être attentivement suivi pendant plusieurs jours.

Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pouvant engager le pronostic vital ou avoir une issue fatale, a été rapporté en association avec le traitement par pegfilgrastim avec une fréquence « rare ». Dans le cas de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un patient traité par pegfilgrastim, ce dernier traitement ne doit en aucun cas être réintroduit.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps contre le pegfilgrastim sont généralement bas. La présence d'anticorps liants est attendue comme avec tous les produits biologiques ; cependant, jusqu'à présent ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Aortite

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex., protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Autres mises en garde

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant chez des patients ou des donneurs sains n'ont pas été suffisamment évaluées.

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Excipients

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalent à 50 mg/mL. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le pegfilgrastim doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. Au cours des essais cliniques, le pegfilgrastim a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de pegfilgrastim et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de pegfilgrastim et du 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosuppresseur.

Les interactions éventuelles avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été spécifiquement étudiées au cours des essais cliniques.

L'interaction potentielle avec le lithium, qui favorise également la libération des neutrophiles, n'a pas été spécifiquement étudiée. Aucun élément ne permet d'affirmer l'existence d'un effet indésirable dû à cette interaction.

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie entraînant une myélosuppression retardée, par exemple les nitrosourées.

Des études spécifiques d'interactions médicamenteuses ou de métabolisme n'ont pas été réalisées. Cependant, les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le pegfilgrastim et d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pegfilgrastim n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données concernant l'excrétion de pegfilgrastim et de ses métabolites dans le lait maternel sont insuffisantes, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par pegfilgrastim doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par pegfilgrastim pour la mère.

Fertilité

Le pegfilgrastim n'a pas affecté la qualité de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la posologie humaine recommandée (basée sur l'aire de la surface corporelle) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pegfilgrastim n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été la douleur osseuse (très fréquent $\geq 1/10$) et la douleur musculo-squelettique (fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

Des réactions d'hypersensibilité, incluant rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, érythème, bouffées vaso-motrices et hypotension sont apparues au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement par pegfilgrastim (peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie peuvent apparaître chez les patients recevant du pegfilgrastim (peu fréquent) (voir rubrique 4.4).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; voir rubrique 4.4 et rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.

Des cas peu fréquents de rupture splénique dont certaines pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique 4.4).

Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires ont été rapportés. Peu fréquemment, ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un SDRA pouvant être d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (peu fréquent chez les patients atteints d'anémie falciforme) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Syndrome myélodysplasique ¹ Leucémie aiguë myéloïde ¹	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie ¹ Hyperleucocytose ¹	Anémie falciforme avec crises ² Splénomégalie ² Rupture splénique ²	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité Anaphylaxie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation des concentrations d'acide urique	
Affections du système nerveux	Céphalées ¹			
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire ¹	Aortite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Syndrome de détresse respiratoire aiguë ² Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires) Hémoptysie	Hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ^{1,2} Vascularite cutanée ^{1,2}	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)		
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite ²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection ¹ Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection ²	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ¹ Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹	

¹ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

² Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1 576 patients ayant reçu du pegfilgrastim dans neuf essais cliniques randomisés.

Description de certains effets indésirables

Des cas peu fréquents de syndrome de Sweet ont été rapportés ; dans certains cas, la pathologie maligne hématologique sous-jacente peut être mise en cause.

Des cas peu fréquents de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par pegfilgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du pegfilgrastim n'est pas connu.

Des réactions au site d'injection, incluant érythème au site d'injection (peu fréquent) ainsi que des douleurs au site d'injection (fréquent) sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par pegfilgrastim.

Des cas fréquents d'hyperleucocytose (leucocytes > 100 × 10⁹/L) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ; des augmentations réversibles, légères à modérées de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes chez des patients recevant du pegfilgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.

Des nausées et des céphalées ont été observées très fréquemment chez des patients recevant une chimiothérapie.

Des cas peu fréquents d'anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.

Un risque accru de SMD/LAM après un traitement par Ziextenzo associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été observé lors d'une étude épidémiologique chez des patients atteints de cancer du sein et du poumon (voir rubrique 4.4).

Des cas fréquents de thrombopénie ont été rapportés.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des

pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92 %) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80 % et 67 %) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la douleur osseuse (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques de 300 microgrammes/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de stimulation des colonies, Code ATC : L03AA13

Ziextenzo est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Le pegfilgrastim est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant (r-metHuG-CSF) attaché à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kd. Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, par diminution de la clairance rénale.

Le pegfilgrastim et le filgrastim présentent un mécanisme d'action identique, entraînant une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes. Comme pour le filgrastim, les neutrophiles produits en réponse au pegfilgrastim possèdent des fonctions normales ou activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes, dont celle des cellules malignes, *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à la posologie d'une injection unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30 % à 40 % de la neutropénie fébrile

ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157), avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ; IC à 95 % de -0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13 % pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20 % pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7 % ; IC à 95 % de -19 % à 5 %). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids du patient (100 microgrammes/kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95 % de -0,36 à 0,30). Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9 % chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18 % chez celles traitées par filgrastim (différence de 9 % ; IC à 95 % de -16,8 % à -1,1 %).

Dans une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'effet de pegfilgrastim sur l'incidence de la neutropénie fébrile a été évalué après administration d'un protocole de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 10 à 20 % (docétaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles). Neuf cent vingt-huit patientes ont été randomisées afin de recevoir, soit une dose unique de pegfilgrastim, soit le placebo, environ 24 heures (jour 2) après chaque cycle de chimiothérapie. L'incidence de la neutropénie fébrile a été plus faible chez les patientes du groupe pegfilgrastim comparée à celle du groupe placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation des anti-infectieux en IV, associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile, a été plus faible pour le groupe pegfilgrastim comparé au groupe placebo (1 % *versus* 14 %, p < 0,001 ; et 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

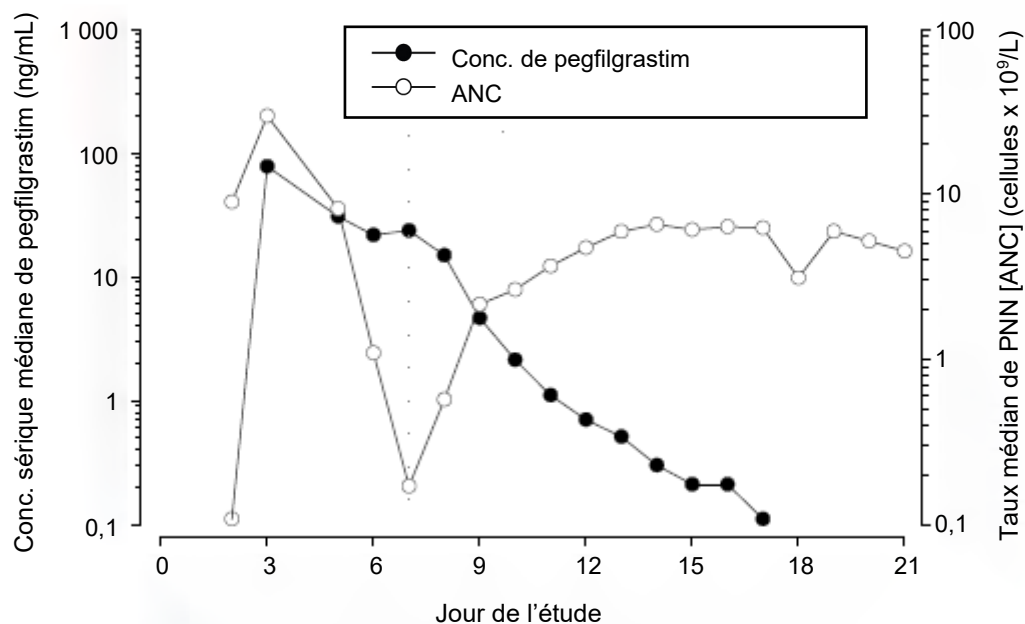
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps médian de récupération d'une neutropénie sévère a été estimé à 22 jours dans les deux groupes traités. L'effet à long terme n'a pas été étudié (voir rubrique 4.4).

Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 microgrammes/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 × 10⁹/L) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement) et aux adultes. De plus une incidence plus élevée de la neutropénie fébrile a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (75 %), comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70 % et 33 %, respectivement) et aux adultes (voir rubriques 4.8 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble s'éliminer principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en polynucléaires neutrophiles (voir figure 1).

Figure 1. Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) après une injection unique de 6 mg chez des patients traités par chimiothérapie



En raison du mécanisme de la clairance neutrophile-dépendante, la pharmacocinétique du pegfilgrastim ne devrait pas être modifiée par une insuffisance rénale ou hépatique. Dans une étude en ouvert après une injection unique (n = 31), l'insuffisance rénale à différents stades, y compris la maladie rénale à un stade avancé, n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

Personnes âgées

Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du pegfilgrastim a été étudiée chez 37 enfants atteints d'un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 microgrammes/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (ASC) (\pm écart-type) ($47,9 \pm 22,5$ microgrammes·hr/mL) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans ($22,0 \pm 13,1$ microgrammes·hr/mL et $29,3 \pm 23,2$ microgrammes·hr/mL respectivement) (voir rubrique 5.1). A l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'ASC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 microgrammes/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (voir rubriques 4.8 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données d'études précliniques conventionnelles portant sur la toxicité à doses répétées ont mis en évidence les effets pharmacologiques attendus, telles qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à des doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'Homme a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. La pertinence de ces observations pour l'Homme n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Sorbitol (E 420)
Polysorbate 20
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, particulièrement avec les solutions de chlorure de sodium.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ziextenzo peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser 35 °C) pendant une période unique maximale de 120 heures. Si Ziextenzo est laissé à température ambiante pendant plus de 120 heures, il doit être éliminé.

Ne pas congeler. Une congélation accidentelle pendant une période unique de moins de 24 heures n'affecte pas la stabilité de Ziextenzo.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle, sans latex), d'une tige de piston, d'une aiguille de calibre 29 en acier inoxydable et d'un capuchon d'aiguille en caoutchouc (élastomère thermoplastique, sans latex) avec système automatique de protection de l'aiguille.

Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution injectable.

Boîte contenant une seringue préremplie, avec plaquette thermoformée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, la solution de Ziextenzo doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules. Seule une solution limpide et incolore à jaune pâle peut être injectée.

Une agitation excessive peut provoquer la formation d'agrégats de pegfilgrastim rendant la solution biologiquement inactive.

Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant de l'utiliser.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1327/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 novembre 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

LEK Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska Cesta 27
1234 Menges
Slovénie

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sandoz GmbH
Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON D'EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ziextenzo 6 mg solution injectable en seringue préremplie
pegfilgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 mL (10 mg/mL) de solution injectable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique glacial, sorbitol (E 420), polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie avec système automatique de protection de l'aiguille contenant 0,6 mL de solution injectable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Important : lire la notice avant de manipuler la seringue préremplie.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter de façon excessive.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1327/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ziextenzo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ziextenzo 6 mg solution injectable
pegfilgrastim

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

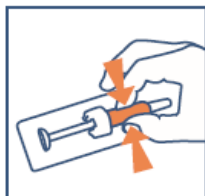
EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

SC



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ziextenzo 6 mg solution injectable
pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ziextenzo 6 mg solution injectable en seringue préremplie

pegfilgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Ziextenzo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ziextenzo
3. Comment utiliser Ziextenzo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ziextenzo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ziextenzo et dans quels cas est-il utilisé

Ziextenzo contient comme substance active du pegfilgrastim. Le pegfilgrastim est une protéine produite par biotechnologie à partir d'une bactérie appelée *E. coli*. Il appartient au groupe des protéines appelées cytokines, et est très proche d'une protéine naturelle (le facteur de croissance de la lignée granulocytaire) produite par notre organisme.

Ziextenzo est utilisé pour réduire la durée des neutropénies (nombre faible de globules blancs dans le sang) et l'apparition des neutropénies fébriles (nombre faible de globules blancs associé à de la fièvre) qui peuvent être dues à l'utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique (médicaments qui détruisent rapidement des cellules en croissance). Les globules blancs sont importants car ils aident votre organisme à combattre les infections. Ces globules blancs sont très sensibles aux effets de la chimiothérapie qui peut en diminuer le nombre dans l'organisme. Si les globules blancs diminuent jusqu'à un taux faible, ils peuvent ne pas être assez nombreux dans l'organisme pour combattre les bactéries et le risque d'infection pourrait augmenter.

Votre médecin vous a prescrit Ziextenzo pour stimuler votre moelle osseuse (partie de l'os qui produit les cellules du sang) afin de produire plus de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ziextenzo

N'utilisez jamais Ziextenzo

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ziextenzo :

- si vous présentez une réaction de type allergique, incluant faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), rougeur et bouffées vasomotrices, éruption cutanée et démangeaisons de certaines zones de la peau.
- si vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires. Cela peut être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- si vous présentez un des effets suivants ou une association des effets secondaires suivants :
 - boursoufflement ou gonflement, qui peuvent être associés à une diminution de la fréquence mictionnelle, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale.Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps. Voir rubrique 4.
- si vous ressentez une douleur abdominale supérieure gauche ou douleur à la pointe de l'épaule. Cela peut révéler un problème au niveau de la rate (splénomégalie).
- si vous avez eu récemment une infection pulmonaire grave (pneumonie), du liquide dans les poumons (œdème pulmonaire), une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle) ou une radio pulmonaire par rayon x anormale (infiltration pulmonaire).
- si vous avez connaissance d'une modification de votre numération des cellules sanguines (par exemple, une augmentation du nombre de globules blancs ou une anémie) ou une diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui réduit la capacité du sang à coaguler (thrombopénie). Votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous présentez une anémie falciforme (drépanocytose). Votre médecin peut surveiller plus étroitement votre état.
- si vous êtes atteint(e) d'un cancer du sein ou du poumon, Ziextenzo associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie peut augmenter le risque pour vous de développer une affection précancéreuse appelée syndrome myélodysplasique (SMD) ou un cancer du sang appelé leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les symptômes peuvent inclure la fatigue, la fièvre et l'apparition facile de « bleus » (ecchymoses) ou de saignement.
- si vous avez des signes soudains d'allergie tels que éruption cutanée, urticaire ou démangeaison, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer, ceux-ci pourraient être les signes d'une réaction allergique sévère.
- si vous avez des symptômes d'inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps), ceci a été signalé à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin vérifiera votre sang et vos urines régulièrement car le pegfilgrastim peut endommager les minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite).

Des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées lors de l'utilisation de Ziextenzo. En présence de l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, il est impératif d'arrêter le traitement par Ziextenzo et de consulter immédiatement un médecin.

Parlez à votre médecin de vos risques de développer un cancer du sang. Si vous développez ou êtes prédisposé à développer un cancer du sang, vous ne devriez pas utiliser Ziextenzo, sauf indication contraire de votre médecin.

Perte de réponse au pegfilgrastim

Si vous ressentez une perte de réponse ou une incapacité à maintenir une réponse au traitement par pegfilgrastim, votre médecin en recherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité de pegfilgrastim.

Autres médicaments et Ziextenzo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Le pegfilgrastim n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;
- soupçonnez d'être enceinte ; ou
- prévoyez d'avoir un enfant.

Informez votre médecin si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Ziextenzo.

Sauf indication contraire de votre médecin, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Ziextenzo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ziextenzo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Ziextenzo contient du sorbitol (E 420) et du sodium.

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalent à 50 mg/mL.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ziextenzo

Ziextenzo est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Veillez à utiliser toujours Ziextenzo en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. La dose habituelle est une injection de 6 mg par voie sous-cutanée (injection sous la peau) avec une seringue pré-remplie, administrée au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

Comment s'auto-administrer Ziextenzo

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Ziextenzo. Votre médecin ou l'infirmière vous montreront comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection sans avoir reçu de formation.

Pour plus d'informations concernant l'auto-administration de Ziextenzo, veuillez lire le paragraphe à la fin de cette notice.

Ne pas agiter Ziextenzo de façon excessive, cela pourrait altérer son activité.

Si vous avez utilisé plus de Ziextenzo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Ziextenzo que nécessaire, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'injecter Ziextenzo

Si vous effectuez les injections vous-même et oubliez de vous faire une injection de Ziextenzo, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Veillez contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :

- boursoufflement ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide.

Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « Syndrome de Fuite Capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- douleur osseuse. Votre médecin vous précisera comment soulager la douleur osseuse.
- nausées et maux de tête.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur au site d'injection.
- douleur d'ordre général et douleurs au niveau des articulations et des muscles.
- certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'examen sanguins de routine. Le nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée. Le nombre de plaquettes peut diminuer et entraîner des « bleus » (ecchymoses).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions de type allergique, incluant rougeur et bouffées vasomotrices, rash cutané et démangeaisons.
- réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie (faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage).
- augmentation du volume de la rate.
- rupture de la rate. Certains cas de rupture splénique ont entraîné une issue fatale. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de douleur au flanc gauche ou en cas de douleur à l'épaule gauche. Ces signes peuvent révéler un problème au niveau de la rate.
- problèmes respiratoires. En cas de toux, de fièvre et de difficulté respiratoire, veuillez en informer votre médecin.
- un syndrome de Sweet (lésions douloureuses avec plaques violacées des membres et parfois de la face et du cou avec de la fièvre) a été observé mais d'autres facteurs peuvent être mis en cause.
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau).
- atteinte des minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite).
- rougeur au site d'injection.
- crachat de sang (hémoptysie).
- troubles sanguins (syndrome myélodysplasique [SMD] ou leucémie aiguë myéloïde [LAM]).

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps), voir rubrique 2.
- saignement au niveau des poumons (hémorragie pulmonaire).
- syndrome de Stevens-Johnson, sous la forme de taches rougeâtres en cible ou sous forme de taches circulaires présentant souvent des cloques en leur centre, situées sur le tronc, ou encore sous forme de desquamation de la peau et d'ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et qui peut être précédé de fièvre ou de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe. Si l'un de ces symptômes apparaît, il convient de cesser d'utiliser Ziextenzo et de consulter immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ziextenzo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Vous pouvez sortir Ziextenzo du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 35 °C) pendant une durée maximale de 120 heures. Dès qu'une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 35 °C), elle doit être utilisée dans les 120 heures ou éliminée.

Ne pas congeler. Il est possible d'utiliser Ziextenzo s'il a été congelé accidentellement une seule fois pendant moins de 24 heures.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ziextenzo

- La substance active est le pegfilgrastim. Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 mL de solution.
- Les autres composants sont : acide acétique glacial, sorbitol (E 420), polysorbate 20, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Ziextenzo contient du sorbitol (E 420) et du sodium ».

Comment se présente Ziextenzo et contenu de l'emballage extérieur

Ziextenzo est une solution limpide et incolore à jaune pâle injectable (injection) en seringue préremplie (6 mg/0,6 mL).

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie en verre munie d'un bouchon-piston en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle, sans latex), d'une tige de piston, d'une aiguille de calibre 29 en acier inoxydable et d'un capuchon d'aiguille (élastomère thermoplastique, sans latex). Les seringues sont fournies avec un système automatique de protection de l'aiguille.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

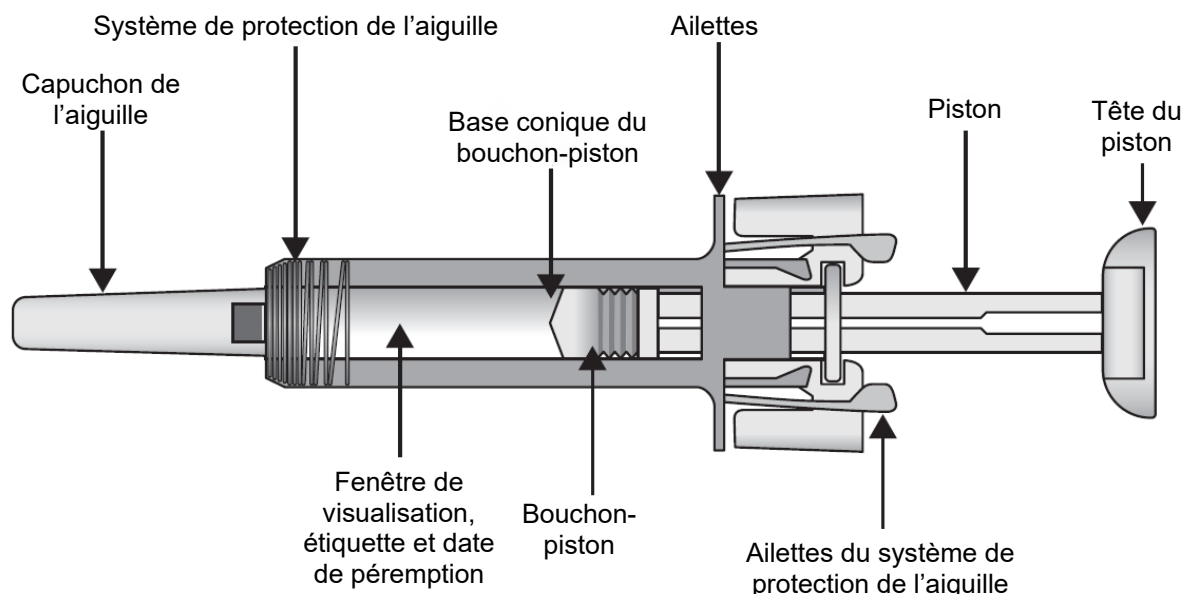
Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie avec système de protection de l'aiguille de Ziextenzo

Afin d'éviter d'éventuelles infections et de vous assurer que vous utilisez le médicament correctement, il est important que vous suiviez ces instructions.

Veillez lire **ENTIÈREMENT** ces instructions avant de procéder à l'injection. N'essayez surtout pas de faire l'injection vous-même avant d'avoir été formé(e) à le faire par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. L'étui contient la seringue préremplie conditionnée individuellement sous plaquette en plastique.

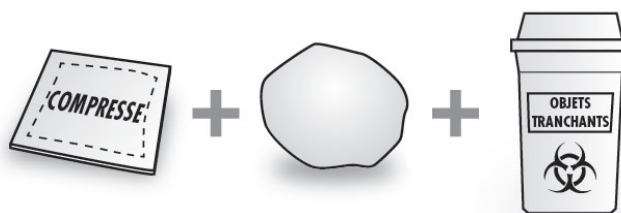
Votre seringue préremplie avec système de protection de l'aiguille de Ziextenzo



Une fois que le médicament a été injecté, le système de protection de l'aiguille est activé pour recouvrir l'aiguille. Le système de protection de l'aiguille est conçu pour protéger les professionnels de santé, les soignants et les patients des blessures par piqûre d'aiguille accidentelles après l'injection.

Matériel supplémentaire nécessaire pour réaliser votre injection :

- Compresse imbibée d'alcool.
- Coton ou compresse.
- Collecteur pour objets tranchants.



Informations de sécurité importantes

Attention : tenez la seringue préremplie hors de la vue et de la portée des enfants.

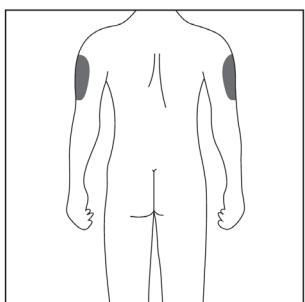
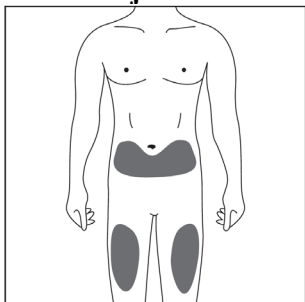
1. N'ouvrez pas l'étui avant d'être prêt(e) à utiliser la seringue préremplie.
2. N'utilisez pas la seringue préremplie si le dispositif d'invulnérabilité de la plaquette est endommagé, car son utilisation pourrait présenter des risques.
3. N'utilisez pas la seringue préremplie si du liquide est présent dans la plaquette. N'utilisez pas la seringue préremplie si le capuchon de l'aiguille est manquant ou s'il n'est pas correctement fixé. Dans tous ces cas, veuillez rapporter le produit complet à la pharmacie.
4. Ne laissez jamais la seringue préremplie sans surveillance dans un endroit où d'autres personnes pourraient y toucher.
5. N'agitez pas la seringue préremplie.
6. Veillez à ne pas toucher les ailettes du système de protection de l'aiguille avant utilisation. En les touchant, vous pourriez activer le système de protection de l'aiguille prématurément.

7. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
8. La seringue préremplie ne peut pas être réutilisée. Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants immédiatement après l'utilisation.

Conservation de la seringue préremplie de Ziextenzo

1. Conservez la seringue préremplie sous plaquette dans son étui à l'abri de la lumière.
2. Conservez au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler.**
3. Avant utilisation, sortez la seringue préremplie du réfrigérateur et amener Ziextenzo à température ambiante (jusqu'à 35 °C maximum) pendant environ 15 à 30 minutes.
4. **N'utilisez pas** la seringue préremplie après la date de péremption indiquée sur l'étui ou l'étiquette de la seringue. Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Le site d'injection



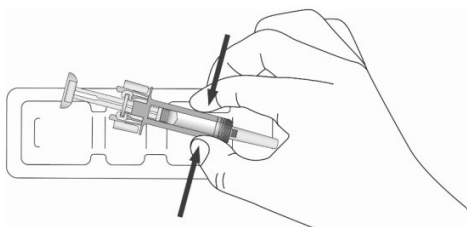
Le site d'injection est la partie du corps où vous allez utiliser la seringue préremplie.

- Le site recommandé est le dessus de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection dans la partie inférieure de l'abdomen, **sauf** dans un rayon de 5 centimètres autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque injection.
- N'injectez pas dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure ou dans les zones où la peau pèle. Évitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

Si l'injection est réalisée par un soignant, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.

Préparation de la seringue préremplie de Ziextenzo pour l'injection

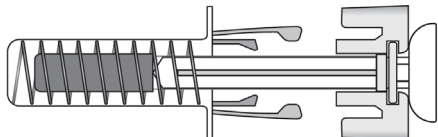
1. Sortez l'étui contenant la seringue préremplie sous plaquette du réfrigérateur et laissez-la **fermée** pendant environ 15 à 30 minutes afin de l'amener à température ambiante.
2. Lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser la seringue préremplie, ouvrez la plaquette et lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
3. Nettoyez le site d'injection en utilisant un tampon imbibé d'alcool.
4. Sortez la seringue préremplie de la plaquette en la tenant par le milieu, comme illustré ci-dessous. Ne la saisissez pas par le piston. Ne la saisissez pas par le capuchon de l'aiguille.



5. Vérifiez que le système de protection de l'aiguille transparent en plastique se trouve sur le barillet de la seringue en verre. Si le système de protection de l'aiguille transparent recouvre le capuchon de l'aiguille (comme illustré ci-dessus), le système de protection de l'aiguille de la seringue a été activé. **NE PAS** utiliser cette seringue et prendre une nouvelle seringue. La figure ci-dessous illustre une seringue prête à l'emploi.

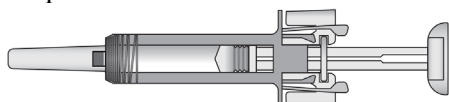
6. Inspectez la seringue préremplie. Le liquide doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune pâle. Une petite bulle d'air peut être présente dans le liquide. Cela est normal. **Ne pas utiliser** la seringue préremplie si des particules et/ou une décoloration sont visibles.
7. **Ne pas utiliser** si la seringue est cassée ou activée. Rapportez la seringue préremplie de Ziextenzo et l'emballage à votre pharmacie.

Dispositif ACTIVÉ – NE PAS UTILISER



Dans cette configuration, le système de protection de l'aiguille est ACTIVÉ – NE PAS UTILISER la seringue préremplie

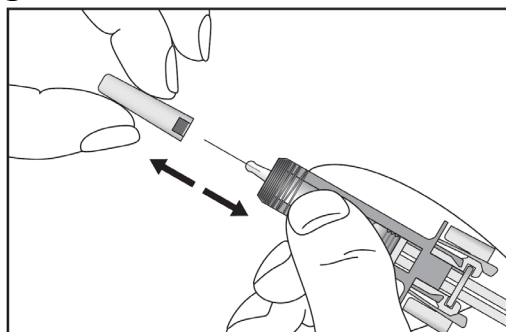
Dispositif PRÊT À L'EMPLOI



Dans cette configuration, le système de protection de l'aiguille n'est PAS ACTIVÉ et la seringue préremplie est prête à l'emploi

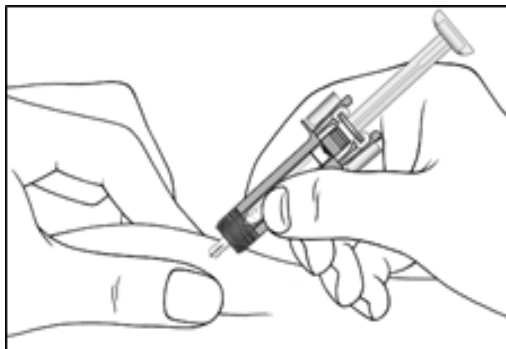
Comment utiliser la seringue préremplie de Ziextenzo

1



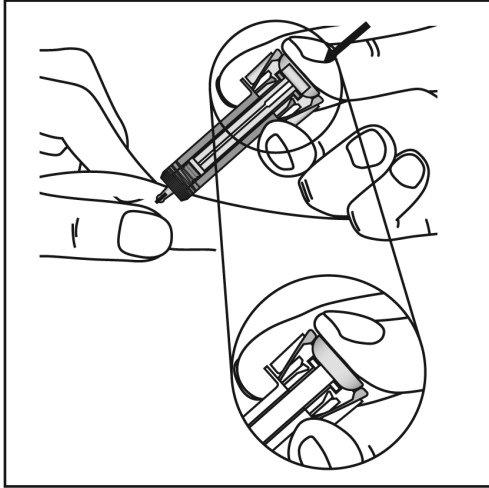
Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille. Jetez le capuchon de l'aiguille. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.

2



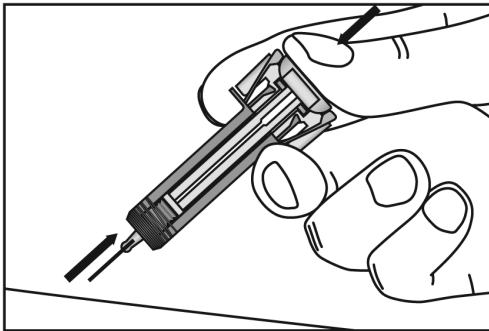
Pincez légèrement la peau au site d'injection et insérez l'aiguille comme indiqué. Enfoncez complètement l'aiguille afin de vous assurer de pouvoir administrer la totalité du médicament.

3



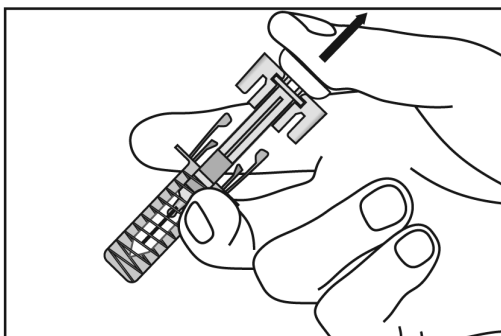
Tenez la seringue comme indiqué. Poussez **lentement** le piston **aussi loin que possible** jusqu'à ce que la tête du piston se trouve exactement entre les ailettes du système de protection de l'aiguille. En gardant le piston enfoncé, maintenez la seringue en place pendant 5 secondes.

4



Toujours en maintenant le piston enfoncé, retirez délicatement l'aiguille du site d'injection en tirant bien droit.

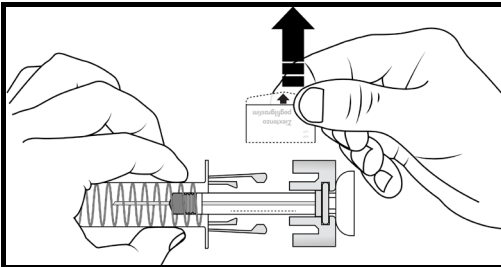
5



Relâchez lentement le piston et laissez le système de protection de l'aiguille de la seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec du coton ou de la gaze pendant 10 secondes. Ne frottez pas le site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6



Pour les professionnels de santé uniquement
Le nom commercial du médicament administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient. Détachez et conservez l'étiquette de la seringue préremplie. Tournez le piston jusqu'à ce que vous puissiez détacher l'étiquette de la seringue.

7



Instructions relatives à l'élimination

Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants (récipient refermable et résistant aux perforations).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.