

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEULASTİM® 6 mg/0,6 mL S.C. enjeksiyon için kullanıma hazır şırınga
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir enjeksiyon için kullanıma hazır şırınga 0,6 mL’de 6 mg pegfilgrastim (10 mg/mL*) içerir.

* Yalnızca protein temel alınmıştır. Polietilen glikol (PEG) kısmı da dahil edildiğinde konsantrasyon 20 mg/mL olmaktadır.

Pegfilgrastim, filgrastim (Rekombinant metiyonil insan G-CSF) ile N-terminal metiyonin kalıntısına kovalent bağla bağlanan 20 kDa PEG molekülünden oluşmaktadır. Filgrastim, *E. coli* içerisinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Yardımcı maddeler (0,6 mL başına):

Sorbitol (E420) 30 mg
Sodyum hidroksit pH ayarı için yeterli miktarda içermektedir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti.

Berrak, renksiz enjeksiyon için çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NEULASTİM®, malignite tanısı ile (kronik myelositer lösemi ve myelodisplastik sendrom hariç) sitotoksik kemoterapi verilen hastalarda, febril nötropeni ya da ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 µl) geliştiği gösterilen kürlerden sonra verilmesi uygundur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NEULASTİM® tedavisi yalnızca onkoloji ve/veya hematoloji alanında deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

Her kemoterapi kürü için, sitotoksik kemoterapiden en az 24 saat sonra uygulanan bir adet 6 mg NEULASTİM® dozu (tek bir enjeksiyona hazır şırınga) önerilmektedir.

Uygulanan NEULASTİM® dozu ile bir sonraki kemoterapi kürü arasında en az 14 gün süre olmalıdır.

Uygulama şekli:

NEULASTİM® subkutan olarak enjekte edilir. Enjeksiyonlar kalça, karın veya üst kola uygulanmalıdır. Uygulama öncesinde ürünün hazırlanmasıyla ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek hastalığının son evresi dahil, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz değişikliği tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

NEULASTİM®'in çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz tespit edilmemiştir. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de güncel mevcut bilgiler anlatılmıştır, fakat pozolojiye ilişkin herhangi bir tavsiye yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bkz. Bölüm 5.2 (Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı hipersensitivite.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sınırlı klinik veriler, pegfilgrastim ve filgrastimin ciddi nötropenin iyileşme süresi üzerindeki etkisinin *de novo* Akut Miyeloid Lösemili (AML) hastalarda karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1). Ancak NEULASTİM®'in uzun süreli etkileri AML'de tespit edilmemiştir; bu nedenle bu hasta popülasyonunda dikkatle kullanılmalıdır.

G-CSF, malign hücreler dahil miyeloid hücrelerin büyümesini *in vitro* olarak destekleyebilir ve benzer etkiler bazı miyeloid olmayan hücrelerde *in vitro* görülebilir.

NEULASTİM®'in güvenliliği ve etkililiği, miyelodisplastik sendromlu, kronik miyeloid lösemili (KML) hastalarda ve sekonder AML'li hastalarda araştırılmamıştır; bu nedenle bu hastalarda kullanılmamalıdır. KML'nin blast transformasyon tanısını AML'den ayırmaya özen gösterilmelidir.

Hücre genetiği t(15;17) olan 55 yaşın altındaki *de novo* AML hastalarında NEULASTİM® uygulamasının güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

NEULASTİM®'in güvenliliği ve etkililiği yüksek doz kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu tıbbi ürün, belirlenmiş doz şemaları dışında, sitotoksik kemoterapinin dozunu artırmak amacıyla kullanılmamalıdır.

Pulmoner Advers Olaylar

G-CSF uygulaması sonrasında, özellikle interstisiyel pnömoni gibi pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Yakın zamanda pulmoner infiltrasyon veya pnömoni geçirmiş olan hastalar daha yüksek bir risk altında bulunabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Pulmoner infiltrasyona dair radyolojik belirtilerle birliktelik gösteren öksürük, ateş ve dispne gibi pulmoner belirtilerin ortaya çıkması ve artan nötrofil sayısı ile birlikte pulmoner fonksiyonların bozulması akut solunum sıkıntısı sendromunun (acute respiratory distress syndrome; ARDS) ön belirtileri olabilir. Bu gibi durumlarda pegfilgrastim hekimin takdirine bağlı olarak kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Glomerülonefrit

Filgrastim ve pegfilgrastim alan hastalarda glomerülonefrit bildirilmiştir. Genel olarak, filgrastim ve pegfilgrastim dozunun azaltılmasından veya ilacın bırakılmasından sonra glomerülonefrite ilişkin olaylar düzelmektedir. İdrar tahlili izlemesi önerilmektedir.

Kapiller Kaçış Sendromu

G-CSF uygulamasından sonra kapiller kaçış sendromu (KKS) bildirilmiştir. KKS hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterizedir. KKS semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği, standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Splenomegali ve Dalak Ruptürü

Pegfilgrastim uygulanması sonrasında, genellikle asemptomatik splenomegali vakaları ve bazı vakalarda ölümcül olabilen dalak ruptürü vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple dalak büyüklüğü dikkatlice izlenmelidir (Örneğin; klinik muayene, ultrason). Sol üst batın ağrısı veya omuz ucunda ağrı bildiren hastalar dalak yırtılması açısından değerlendirilmelidir.

Trombositopeni ve Anemi

Tam doz miyelosupresif tedavi planlanan şemaya uygun olarak sürdürüldüğünden, tek başına NEULASTİM® ile tedavi, trombositopeni ve aneminin önüne geçmek için yeterli değildir. Düzenli trombosit sayısı ve hematokrit takibi önerilmektedir. Ciddi trombositopeniye sebep oldukları bilinen tek veya kombinasyon halindeki kemoterapötik ajanların uygulanması sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Meme ve Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Myelodisplastik Sendrom ve Akut Myeloid Lösemi

Pazarlama sonrası gözlemsel çalışma ortamında pegfilgrastimin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile birlikte uygulandığı durumlarda, ilaç meme ve akciğer kanseri hastalarında myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Meme ve akciğer kanseri hastaları MDS/AML belirtilerine ve semptomlarına karşı izleyiniz.

Orak Hücreli Anemi

Orak hücre krizleri, orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda veya orak hücre taşıyıcılığında pegfilgrastim kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple hekimler, orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda veya orak hücre taşıyıcılığında NEULASTİM® reçete ederken dikkatli olmalı, uygun klinik parametreleri ve laboratuvar durumunu gözlemlemeli ve bu ilacın dalak büyümesi ve vaso-oklusif krizlerle ilişkili olabileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar.

Lökositoz

NEULASTİM® verilen hastaların %1'inden daha azında $100 \times 10^9/L$ veya daha yüksek akyuvar sayımı gözlenmiştir. Doğrudan bu düzeyde bir lökositoya bağlanabilecek hiçbir advers olay bildirilmemiştir. Akyuvar sayılarındaki bu tür yükselmeler geçici olup, tipik olarak uygulamanın 24 ile 48 saat sonrasında görülmektedir ve bu da bu ilacın farmakodinamik etkileri ile tutarlıdır. Klinik etkilerle tutarlı ve lökositoz için potansiyel olması sebebiyle, tedavi sırasında düzenli aralıklarla akyuvar sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, bu ilacın tedavisi derhal kesilmelidir.

Hipersensitivite

NEULASTİM® tedavisi gören hastalarda, tedavinin başlangıcında veya sonraki aşamalarında anafilaktik reaksiyonlar dahil hipersensitivite bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı hipersensitivite görülen hastalarda NEULASTİM® tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır. Pegfilgrastim veya filgrastime hipersensitivite öyküsü olan hastalara NEULASTİM® uygulanmamalıdır. Eğer ciddi alerjik bir reaksiyon gelişirse, uygun bir tedavi uygulanmalı ve hasta birkaç gün boyunca yakından izlenmelidir.

Stevens-Johnson Sendromu

Pegfilgrastim tedavisi ile, hayatı tehdit edebilen veya ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) nadiren bildirilmiştir. Pegfilgrastim tedavisi almakta olan hastada SJS gelişirse, pegfilgrastim tedavisine bu hastada hiçbir zaman tekrar başlanılmamalıdır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Pegfilgrastime karşı antikor oluşma oranları genellikle düşüktür. Tüm biyolojiklerde beklendiği gibi bağlayıcı antikorlar gelişir; ancak günümüzde bu antikorlar nötralizan aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

Aortit

Sağlıklı bireylerde ve kanser hastalarında G-CSF uygulamasından sonra aortit vakaları bildirilmiştir. Ateş, karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı ve artmış inflamatuvar belirteçler (örn., c-reaktif protein seviyesi ve akyuvar sayısı) gibi semptomlar görülmüştür. Çoğu durumda aortit BT taraması ile teşhis edilmiş ve genellikle G-CSF tedavisin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

Diğer Uyarılar

Hastalarda veya sağlıklı donörlerde progenitör kan hücrelerinin mobilizasyonunda, NEULASTİM®'in güvenliliği ve etkililiği yeterince değerlendirilememiştir.

Enjeksiyona hazır şırınganın iğne kabı, alerjik reaksiyonlara neden olabilecek kuru doğal kauçuk (lateks türevi) içerebilir.

Büyüme faktörü tedavisine yanıt olarak kemik iliğinin artan hematopoietik etkinliği geçici pozitif kemik görüntüleme değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir. Kemik görüntüleme sonuçları yorumlanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

Sorbitol

Birlikte kullanılan sorbitol (veya fruktoz) içerikli ürünlerin ve besin yoluyla alınan sorbitolün (veya fruktoz) ilave etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

NEULASTİM® her 6 mg doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez” olarak kabul edilebilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hızlı bölünen miyeloid hücrelerin sitotoksik kemoterapiye karşı olan potansiyel duyarlılıkları nedeniyle, NEULASTİM® sitotoksik kemoterapi uygulamasından en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Klinik araştırmalarda, NEULASTİM® kemoterapiden 14 gün önce güvenli şekilde uygulanmıştır. NEULASTİM®'in herhangi bir kemoterapi ajanı ile eş zamanlı kullanımı hastalarda değerlendirilmemiştir. Hayvan modellerinde NEULASTİM® ve 5-florourasil (5-FU) veya diğer antimetabolitlerin eş zamanlı uygulanmasının miyelosupresyonu artırdığı gösterilmiştir.

Diğer hematopoietik büyüme faktörleri ve sitokinler ile olası etkileşimler klinik araştırmalarda özel olarak araştırılmamıştır.

Kendisi de nötrofil salıverilmesini artıran bir madde olan lityum ile potansiyel etkileşim özel olarak araştırılmamıştır. Böyle bir etkileşimin zararlı olabileceği yolunda hiçbir kanıt yoktur.

NEULASTİM®'in güvenliliği ve etkililiği nitrozürelere gibi gecikmiş miyelosupresyon ile ilişkili kemoterapi görmekte olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Spesifik etkileşim veya metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, bununla beraber klinik araştırmalar NEULASTİM®'in herhangi bir diğer tıbbi ürün ile etkileşimine işaret etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NEULASTİM®'in çocuk doğurma potansiyeli olup doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Pegfilgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Pegfilgrastim gebelik sırasında tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Pegfilgrastimin veya metabolitlerinin insan sütü ile atılmasına ilişkin bilgi yetersizdir. Yenidoğan veya infant açısından risk göz ardı edilmemelidir. Emzirmenin ya da pegfilgrastim tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve pegfilgrastim tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pegfilgrastim üreyebilirlik performansını veya erkek veya dişi sıçanlarda fertiliteyi önerilen insan dozundan yaklaşık olarak 6 ila 9 kat fazla kümülatif haftalık dozlarda (vücut yüzey alanı esas alınarak) etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEULASTİM®'in araç ve makine kullanımı üzerine önemli ölçüde bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers olay kemik ağrısı (çok yaygın $\geq 1/10$) ve kas-iskelet sistemi ağrısıdır (yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$). Kemik ağrısı genel olarak hafif-orta şiddette, geçici olmuş ve çoğu hastada standart ağrı kesicilerle kontrol altına alınabilmiştir.

NEULASTİM®'in ilk veya takip eden tedavisi sırasında, deri döküntüsü, ürtiker, anjiyoödem, dispne, eritem, yüzde kızarıklık ve hipotansiyonu içeren hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$). NEULASTİM® kullanan hastalarda anafilaksiyi içeren ciddi alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (yaygın olmayan) (bkz. Bölüm 4.4).

Tedavi gecikirse hayati tehlikesi olan KKS, G-CSF uygulanmasından sonra kemoterapi alan kanser hastalarında yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) şekilde bildirilmiştir; bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı".

Genellikle asemptomatik, splenomegali vakaları yaygın olmayan sıklıktadır.

Pegfilgrastim uygulaması sonrasında bazıları ölümcül olabilen dalak rüptürü vakaları yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İnterstisyel pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner infiltratlar ve pulmoner fibrozisi içeren pulmoner advers reaksiyonlar yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir. Yaygın olmayan sıklıkta, bu vakaların bazıları, ölümcül olabilen ARDS veya solunum yetmezliği ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Orak hücre taşıyıcılığında veya orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda orak hücre krizleri izole vakaları bildirilmiştir (orak hücreli anemi hastalarında yaygın olmayan sıklıkta) (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki veriler, klinik araştırmalardan alınan ve spontan raporlama yoluyla bildirilen advers reaksiyonları tanımlamaktadır. Her bir sıklık gruplandırmasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuşlardır. İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			Myelodisplastik sendrom ¹ Akut myeloid lösemi ¹	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni ¹ Lökositoz ¹	Krize yol açan orak hücreli anemi ² Splenomegali ² Dalak rüptürü ²	

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağıışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite reaksiyonları; Anafilaksi	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Ürik asit seviyesinde yükselme	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ¹			
Vasküler hastalıklar			Kapiller kaçış sendromu ¹	Aortit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Akut respiratuvar distres sendromu ² Pulmoner advers reaksiyonlar (intersitisyel pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner infiltratlar ve pulmoner fibrozis) Hemoptizi	Pulmoner kanama
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı ¹			
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) ^{1,2} Kütanöz vaskülit ^{1,2}	Stevens-Johnson sendromu
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Kemik ağrısı	Kas-iskelet ağrısı (miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı)		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Glomerülo nefrit ²	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon yerinde ağrı ¹ Kalple ilişkisi olmayan göğüs ağrısı	Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar ²	
Araştırmalar			Laktat dehidrojenaz ve alkalin fosfataz seviyelerinde yükselme ¹ ALT veya AST'nin karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme ¹	

¹Aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakınız.

²Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası izleme çalışmalarında tespit edilmiş ancak yetişkinlerde yapılmış olan randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gözlemlenmemiştir. Sıklık kategorisi, dokuz adet randomize klinik çalışmadaki NEULASTİM® kullanan 1.576 hastadan elde edilen verilerin istatistiksel hesaplaması yoluyla tayin edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Yaygın olmayan sıklıkta Sweet sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların bazılarında hematolojik malignansilerin rolünün olabileceği düşünülmektedir.

NEULASTİM® ile tedavi edilen hastalarda yaygın olmayan sıklıkta kütanöz vaskülit vakaları bildirilmiştir. NEULASTİM® kullanan hastalarda vaskülitin mekanizması bilinmemektedir.

NEULASTİM®'in ilk veya takip eden tedavilerinde, hem enjeksiyon bölgesinde eritemi (yaygın olmayan) hem de enjeksiyon bölgesinde ağrı (yaygın) içerecek şekilde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları meydana gelmiştir.

Yaygın olarak lökositoz (Beyaz Kan Sayımı [White Blood Count-WBC] $> 100 \times 10^9/L$) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitotoksik kemoterapi sonrasında, NEULASTİM® verilen hastalarda, ürik asit ve alkalin fosfataz düzeylerinde, klinik etkisi olmayan, geri dönüşlü, yaygın olmayan oranda, hafif ile orta düzeylerde yükselmeler; laktat dehidrojenaz düzeylerinde klinik etkisi olmayan, geri dönüşlü, yaygın olmayan, hafif ile orta düzeylerde yükselmeler ortaya çıkmıştır.

Kemoterapi alan hastalarda, çok yaygın sıklıkta bulantı ve baş ağrısı gözlemlenmiştir.

Sitotoksik kemoterapi sonrası pegfilgrastim alan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinden ALT (alanin aminotransferaz) veya AST'de (aspartat aminotransferaz) yaygın olmayan sıklıkta yükselmeler gözlemlenmiştir. Bu yükselmeler geçici olmuş ve sonradan başlangıç seviyesine dönmüştür.

Epidemiyolojik bir çalışmada, NEULASTİM®'in kemoterapi ve/veya radyoterapi ile birlikte uygulandığı tedavinin ardından meme ve akciğer kanseri olan hastalarda MDS/AML riskinin arttığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Yaygın trombositopeni vakaları bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde G-CSF kullanım ile KKS vakaları bildirilmiştir. Bunlar genellikle ileri seviye malign hastalıkları olan, sepsis geçiren, birden çok kemoterapi ilacı alan veya aferez uygulanan hastalarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim sınırlıdır. 0-5 yaş arası çocuklarda (%92), 6-11 ve 12-21 yaşındaki çocuklara (sırasıyla %80 ve %67) ve yetişkinlere kıyasla daha yüksek sıklıkta ciddi advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bildirilen en sık advers reaksiyon kemik ağrısıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sınırlı sayıda sağlıklı gönüllüye ve küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarına 300 mikrogram/kg'lık tek dozlar, ciddi advers reaksiyonlar görülmeden subkutan uygulanmıştır. Advers olaylar, daha düşük dozda pegfilgrastim alan gönüllülerde görülenlere benzer düzeyde seyretmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünostimülanlar, koloni stimüle edici faktör

ATC kodu: L03AA13

Etki mekanizması

İnsan granülosit koloni uyarıcı faktörü (G-CSF) kemik iliğinde nötrofil oluşumu ve salıverilmesini düzenleyen bir glikoproteindir. Pegfilgrastim rekombinant G-CSF'nin (r-metHuG-CSF) tek 20 kd polietilen glikol (PEG) molekülü kovalent bileşimidir. Pegfilgrastim azalmış renal klerens nedeniyle filgrastimin uzun etki süreli bir formudur. Pegfilgrastim ve filgrastimin, monositler ve/veya lenfositlerde minör yükselmelerle birlikte periferik kan nötrofil sayılarında 24 saat içinde belirgin bir artışa neden olan, aynı etki tarzına sahip oldukları gösterilmiştir. Kemotaktik ve fagositik fonksiyon testleri ile gösterildiği üzere, pegfilgrastime yanıt olarak üretilen nötrofiller, filgrastime benzer şekilde normal veya artmış fonksiyon göstermektedir. Diğer hematopoietik büyüme faktörleri ile olduğu gibi, G-CSF'nin insan endotel hücreleri üzerine *in vitro* stimülan özellikleri gösterilmiştir. G-CSF, *in vitro* malign hücreleri de içeren miyeloid hücrelerin gelişimini artırabilir, bazı *in vitro* non-miyeloid hücrelerde de benzer etkiler görülebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Doksorubisin ve dosetakselenden oluşan miyelosupresif kemoterapi uygulanmakta olan yüksek riskli evre II-IV meme kanserli hastalarda gerçekleştirilen iki randomize, çift-kör pivotal çalışmada her kür başına tek doz olarak pegfilgrastim kullanılması, günlük filgrastim uygulamaları (ortanca değeri olarak 11 günlük uygulama) ile gözlenene benzer şekilde, nötropeni süresini ve febril nötropeni görülme sıklığını düşürmüştür. Büyüme faktörü desteği verilmediğinde, bu rejimin ortalama 5 ile 7 gün arasında evre 4 nötropeni süresine ve %30-40 febril nötropeni görülme sıklığına neden olduğu bildirilmiştir.

6 mg sabit doz pegfilgrastim kullanılan bir çalışmada (n = 157), evre 4 nötropeni ortalama süresi pegfilgrastim grubunda 1,8 gün olurken, filgrastim grubunda 1,6 gün olmuştur (fark 0,23 gün, %95 GA - 0,15, 0,63). Tüm çalışma boyunca febril nötropeni oranı pegfilgrastimle tedavi edilen hastalarda %13 olurken, filgrastimle tedavi edilen hastalarda %20 olmuştur (fark - %7, %95 GA - %19, %5).

Vücut ağırlığına göre ayarlanmış (100 mikrogram/kg) doz kullanılan ikinci bir çalışmada (n = 310), evre 4 nötrojeni ortalama süresi pegfilgrastim grubunda 1,7 gün, filgrastim grubunda 1,8 gün olmuştur (Fark 0,03 gün, %95 GA - 0,36, 0,30). Genel febril nötrojeni oranı pegfilgrastimle tedavi edilen hastalarda %9 ve filgrastimle tedavi edilen hastalarda %18 olmuştur (fark - %9, %95 GA - %16,8, -%1,1).

Meme kanserli hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada pegfilgrastimin febril nötrojeni sıklığı üzerindeki etkisi, %10-20'lik bir febril nötrojeni oranıyla ilişkili olduğu bildirilen bir kemoterapi rejiminin (4 kür boyunca her 3 haftada bir 100 mg/m² dosetaksel) uygulanmasından sonra değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 928 hasta her siklusta kemoterapiden yaklaşık 24 saat (2. günde) sonra tek bir doz pegfilgrastim veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Febril nötrojeni sıklığı, plaseboyla karşılaştırıldığında pegfilgrastim almak üzere randomize edilen hastalarda önemli ölçüde düşüktür (%17'ye karşılık %1, p < 0,001). Febril nötrojeni klinik tanısıyla ilişkili hastaneye yatma ve IV anti-infektif kullanımı sıklığı, pegfilgrastim grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşüktür (%1'e karşılık %14, p < 0,001 ve %2'ye karşılık %10, p < 0,001).

De novo AML için kemoterapi alan hastalarda yapılan küçük bir (n = 83), faz II, randomize, çift-kör çalışmada, indüksiyon kemoterapisi sırasında uygulanan pegfilgrastim (tek doz 6 mg) ile filgrastim karşılaştırılmıştır. Ciddi nötrojeniden ortanca iyileşme süresinin her iki tedavi grubunda 22 gün olduğu tahmin edilmiştir. Uzun süreli sonuç çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid (VAdriaC/IE) kemoterapisinin bir küründen sonra 100 mikrogram/kg pegfilgrastim alan pediatrik sarkoma hastaları ile yapılan bir faz II (n = 37), çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışmada, 0-5 yaş arası küçük çocuklarda, 6-11 yaş ve 12-21 yaş arası daha büyük çocuklara (sırasıyla 6 gün ve 3,7 gün) ve erişkinlere kıyasla ciddi nötrojeni (nötrofil < 0,5 × 10⁹/L) süresi daha uzun (8,9 gün) olmuştur. Buna ek olarak, 6-11 yaş ve 12-21 yaş arası daha büyük çocuklara (sırasıyla %70 ve %33) ve erişkinlere kıyasla 0-5 yaş arası küçük çocuklarda febril nötrojeni insidansı daha yüksek (%75) olmuştur (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek bir deri altı pegfilgrastim dozu sonrasında, pegfilgrastim doruk serum konsantrasyonu doz uygulamasının 16 ila 120 saat sonrasında ortaya çıkar.

Dağılım:

Pegfilgrastim serum konsantrasyonları miyelosupresif kemoterapi sonrasında nötrojeni dönemi boyunca korunur.

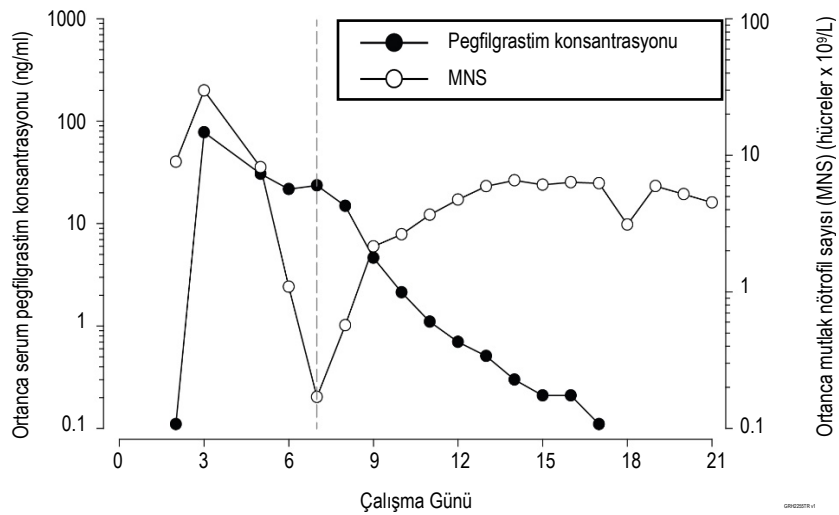
Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

Pegfilgrastim başlıca olarak, yüksek dozlarda doyuma ulaşan, nötrofil aracılı klerens ile atılmaktadır. Kendini-düzenleyici bir klerens mekanizması ile tutarlı olarak, pegfilgrastim serum konsantrasyonu nötrofil tablosunda düzelmenin ortaya çıkması ile birlikte hızla düşer (Bkz. Şekil 1).

Şekil 1. Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda tek 6 mg enjeksiyonu sonrasında ortalama pegfilgrastim serum konsantrasyonu ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) profili



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pegfilgrastimin farmakokinetiği doz açısından non-lineerdir; pegfilgrastimin serum klerensi doz arttıkça düşer.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Nötrofil aracılı klerens mekanizmasına bağlı olarak, pegfilgrastimin farmakokinetiğinin böbrek veya karaciğer bozukluğu tarafından etkilenmesi beklenmez. Açık etiketli bir tek doz çalışmasında (n = 31), son dönem böbrek yetmezliği dahil çeşitli evrelerdeki böbrek yetmezliğinin pegfilgrastimin farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

NEULASTİM®'in farmakokinetiği VAdriaC/IE kemoterapisini tamamladıktan sonra 100 mikrogram/kg NEULASTİM® alan sarkoma hastası olan 37 pediyatrik hastada çalışılmıştır. En genç yaş grubunun (0-5 yaş) (EAA) (\pm Standart Sapma) ($47,9 \pm 22,5$ mikrogram.saatt/mL), 6-11 yaş ve 12-21 yaşlarındaki daha büyük çocuklardan (sırasıyla ($22,0 \pm 13,1$ mikrogram.saatt/mL) ve ($29,3 \pm 23,2$ mikrogram.saatt/mL)) daha yüksek ortalama pegfilgrastim maruziyeti olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). En genç yaş grubu (0-5 yaş) haricinde, pediyatrik gönüllülerdeki ortalama EAA, doksorubisin/dosetaksel

tedavisini tamamladıktan sonra 100 mikrogram/kg pegfilgrastim alan yüksek riskli evre II-IV meme kanseri olan yetişkin hastalarla benzer bulunmuştur. (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Sınırlı veriler, yaşlı hastalardaki (> 65 yaş) pegfilgrastimin farmakokinetiğinin erişkinlerdeki ile benzer olduğunu göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlayan doz toksisitesiyle ilgili geleneksel çalışmalardan alınan prelinik veriler, lökosit sayımında artışlar, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstramedüler hematopoez ve dalak büyümesi dahil beklenen farmakolojik etkiler göstermiştir.

Subkutan olarak pegfilgrastim verilen gebe sıçanların yavrularında advers etkiler gözlenmemiştir. Ancak önerilen insan dozunun yaklaşık 4 katı kümülatif dozlarda, pegfilgrastim verilen tavşanlarda embriyo/fetal toksisiteye (embriyo kaybı) yol açtığı gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda pegfilgrastimin plasentayı geçebileceği görülmüştür. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda subkutan olarak uygulanan pegfilgrastimin üreme performansını, fertilitiyi, östrus siklusunu, çiftleşme ve koitus arasındaki günler ve intrauterin sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Bu bulguların insanlar açısından ilgisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

*Sodyum asetat, glasiyal asetik asidin sodyum hidroksit ile titre edilmesiyle elde edilmiştir.

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün özellikle sodyum klorür çözeltileri olmak üzere başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için ilacı orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Paslanmaz elik bir iğnesi olan, Tip I kalite camdan üretilmiş, 0,6 mL tek kullanımlık enjeksiyona hazır şiringa.

Kullanıma hazır şiringanın iğne kabı, kuru doğal kauçuk (lateks türevi) içerebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Her bir kullanıma hazır şiringa 0,6 mL enjeksiyon için çözelti içermektedir. Her bir ambalajda bir adet kullanıma hazır şiringa bulunmaktadır.

Tüm ambalaj büyüklükleri satılmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanmadan nce, NEULASTİM® zeltisi gözle görünen partiküller açısından incelenmelidir. Sadece berrak ve renksiz olan zelti enjekte edilmelidir.

Aşırı alkalama, pegfilgrastimi agrege ederek biyolojik olarak inaktif hale çevirebilir.

Enjeksiyon öncesinde enjeksiyona hazır şiringanın oda sıcaklığına ulaşmasına izin verilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. řti.
İř Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25,
4. Levent, Beřiktař, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/314

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.09.2013
Ruhsat yenileme tarihi: 30.11.2018

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ