

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LONQUEX 6 mg/0,6 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır enjektör, 0,6 mL çözeltide 6 mg lipegfilgrastim* içerir.

Enjeksiyonluk çözeltinin her mL'si 10 mg lipegfilgrastim içerir.

Etkin madde, bir karbonhidrat bağlayıcı aracılığıyla metoksi polietilen glikollü (PEG) filgrastimin kovalent konjugatıdır**.

* Bu sadece protein içeriğine dayanmaktadır. PEG kısmı ve karbonhidrat bağlayıcı dahil edildiğinde, konsantrasyon 20,9 mg/mL olmaktadır (her bir kullanıma hazır enjektör için 12,6 mg).

** Filgrastim (rekombinant metiyonil insan granülosit-koloni uyarıcı faktörü [G-CSF]), rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli* hücrelerinde üretilmektedir.

Bu tıbbi ürünün potensi, aynı terapötik sınıfın başka bir pegile edilmiş veya pegile edilmemiş proteinin potensi ile kıyaslanmamalıdır. Daha fazla bilgi için bkz. bölüm 5.1.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol: 30 mg
Sodyum hidroksit: pH ayarı için yeterli miktarda içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LONQUEX, yetişkinler ve 45 kg ve üzeri ağırlıktaki çocuklarda (kronik miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlar hariç) kemoterapiye bağlı febril nötropeni veya ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/mL) geliştiğinin dokümanite edilmesi durumunda profilaktik amaçla kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

LONQUEX tedavisi yalnızca onkoloji ve/veya hematoloji alanında deneyimli hekimlerle işbirliği içerisinde verilmelidir.

Yetişkinler (≥ 18 yaş): Her kemoterapi kürü için, sitotoksik kemoterapiyi takiben yaklaşık 24 saat sonrasında bir adet 6 mg LONQUEX dozu (Tek bir kullanıma hazır enjektörde 0,6 mL) önerilmektedir. Daha önce kemoterapiye bağlı febril nötropeni veya ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mL}$) geliştiğinin dokümanite edilmesi durumunda kemoterapiden en az 24 saat sonra tek doz uygulanır. Uygulanan Lonquex dozu ile bir sonraki kemoterapi kürü arasında en az 14 gün süre olmalıdır.

Tablo 1: 45 kg ve üzeri ağırlıktaki çocuklar için önerilen doz

Vücut ağırlığı (kg)	Doz (Sitotoksik kemoterapiden yaklaşık 24 saat sonra verilen her kemoterapi döngüsü için)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

45 kg ve üzeri ağırlıktaki çocuklar için LONQUEX kullanıma hazır enjektör kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Çözelti subkutan (SC) olarak enjekte edilir. Enjeksiyonlar karına, üst kola ve uyluğa uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün kullanımı ile ilgili talimatlar için, bkz. bölüm 6.6.

LONQUEX'i kendi kendine uygulama, iyi motive olmuş, yeterince eğitilmiş ve uzman tavsiyesine erişimi olan hastalar tarafından yapılmalıdır. LONQUEX'in ilk enjeksiyonu direkt tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda pozolojiye ilişkin herhangi bir öneride bulunulamamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda pozolojiye ilişkin herhangi bir öneride bulunulamamaktadır (Bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

LONQUEX'in 45 kg altındaki çocuklarda kullanımını önermek için yeterli veri mevcut değildir. Mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 nolu bölümlerde anlatılmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Sınırlı sayıda yaşlı hastayla yapılan klinik çalışmalarda, lipegfilgrastimin etkinlik veya güvenlik profilleri ile ilgili olarak yaşla ilişkili herhangi bir fark yoktu. Bu nedenle, yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

LONQUEX’in güvenlilik ve etkililiği, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda incelenmemiştir. LONQUEX, sitotoksik kemoterapinin dozunu artırmak amacıyla belirlenmiş dozaj rejimleri dışında kullanılmamalıdır.

Alerjik reaksiyonlar ve immünojenisite:

G-CSF veya türevlerine aşırı duyarlı olan hastalar, muhtemel çapraz reaksiyon nedeni ile lipegfilgrastime de aşırı duyarlılık riski altındadırlar. Çapraz reaksiyon riski sebebiyle bu hastalarda hiçbir lipegfilgrastim tedavisi başlatılmamalıdır.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin çoğu, bir düzeyde anti-ilaç antikör yanıtına neden olur. Bazı vakalarda, bu antikör yanıtı istenmeyen etkilere veya etki kaybına yol açabilir. Eğer bir hasta tedaviye yanıt vermekte başarısız olursa, hastada daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Eğer ciddi bir alerjik reaksiyon olursa, birkaç gün boyunca yakın hasta takibi ile uygun tedavi uygulanmalıdır.

Hematopoietik sistem:

Lipegfilgrastim ile tedavi, mielosupresif kemoterapinin sebep olduğu trombositopeni ve anemiye önlemez. Lipegfilgrastim geri dönüşümlü trombositopeniye de neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Platelet sayısı ve hematokritin düzenli olarak izlenmesi önerilir. Ciddi trombositopeniye neden olduğu bilinen tek veya kombinasyon halindeki kemoterapötik tıbbi ürünler uygulandığında, özel dikkat gösterilmelidir.

Lökositoz oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Direkt olarak lökositoya dayandırılacak hiçbir advers olay bildirilmemiştir. Beyaz kan hücrelerinde artma, lipegfilgrastimin farmakodinamik etkileri ile tutarlıdır. Lipegfilgrastimin klinik etkileri ve lökositoz potansiyeli nedeni ile tedavi sırasında düzenli aralıklarla bir beyaz kan hücresi sayımı yapılmalıdır. Eğer beyaz kan hücresi sayısı beklenen en alt noktanın $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, lipegfilgrastim hemen kesilmelidir.

Büyüme faktörü tedavisine yanıt olarak kemik iliğinin artan hematopoietik aktivitesi, geçici pozitif kemik görüntüleme bulguları ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, kemik görüntüleme sonuçları yorumlanırken hesaba katılmalıdır.

Miyeloid lösemi hastaları veya miyelodisplastik sendromlu hastalar:

Granülosit-koloni uyarıcı faktörü, miyeloid hücrelerin ve bazı non-miyeloid hücrelerin büyümesini *in vitro* olarak arttırabilir.

LONQUEX’in güvenliliği ve etkililiği, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom veya ikincil akut miyeloid lösemi hastalarında incelenmemiştir; bu nedenle, böyle hastalarda kullanılmamalıdır. Kronik miyeloid lösemnin blast transformasyonu tanısını akut miyeloid lösemiden ayırt etmeye özellikle dikkat edilmelidir.

Meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi:

Pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML), meme ve akciğer kanseri hastalarında kemoterapi ve/veya radyoterapi ile

kombinasyon halinde alternatif bir G-CSF olan pegfilgrastim kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Lipegfilgrastim ile MDS/AML arasında benzer bir ilişki bilinmemektedir. Bununla birlikte meme kanseri ve akciğer kanseri olan hastalar MDS/AML belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Dalak advers reaksiyonları:

Lipegfilgrastim'in uygulanmasından sonra genellikle asemptomatik splenomegali vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8) ve ölümcül vakalar da dahil olmak üzere seyrek görülen dalak rüptürü vakaları, G-CSF veya türevlerinin uygulanmasından sonra bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, dalak boyutları dikkatlice izlenmelidir (ör. klinik muayene, ultrason). Sol üst karın ağrısı veya omuz başı ağrısı bildiren hastalarda dalak rüptürü teşhisi düşünülmelidir.

Pulmoner advers reaksiyonlar:

Lipegfilgrastim uygulandıktan sonra pulmoner advers reaksiyonlar, özellikle interstisyel pnömoni, bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Yakın zamanda pulmoner infiltrasyon veya pnömoni geçirmiş olan hastalar daha yüksek risk altında olabilir.

Pulmoner infiltratların radyolojik belirtileri ile alakalı öksürük, ateş ve dispne gibi pulmoner semptomların başlaması ve artan nötrofil sayısı ile birlikte pulmoner fonksiyonun bozulması, Akut Respiratuvar Distres Sendromunun (ARDS) ilk bulguları olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda, LONQUEx hekimin takdirine bağlı olarak kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Vasküler advers reaksiyonlar:

G-CSF veya türevlerinin uygulanmasından sonra, kapiller kaçış sendromu bildirilmiştir ve hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile tanımlanmıştır. Kapiller kaçış sendromunun semptomları gelişen hastalar, yakın olarak izlenmelidirler ve yoğun bakım ihtiyacını da içeren standart semptomatik tedavi almalıdırlar (bkz. bölüm 4.8).

Sağlıklı deneklerde ve kanser hastalarında G-CSF uygulamasından sonra aortit rapor edilmiştir. Yaşanan semptomlar arasında ateş, karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı ve inflamatuvar belirteçlerde artış (örn. C-reaktif protein ve beyaz kan hücresi sayımı) yer almıştır. Çoğu vakada aortit tanısı BT taramasıyla konulmuş ve genellikle G-CSF'nin kesilmesinin ardından düzelmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

Orak hücreli anemisi olan hastalar:

Orak hücre krizleri, orak hücreli anemisi olan hastalarda G-CSF ve türevlerinin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hekimler, orak hücreli anemisi olan hastalarda LONQUEx uygularken dikkatli çalışmalı, uygun klinik parametreleri ve laboratuvar sonuçlarını izlemeli ve lipegfilgrastimin dalak büyümesi ve vasküler oklüzyon krizi ile muhtemel ilişkisine karşı dikkatli olmalıdırlar.

Hipokalemi:

Hipokalemi oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Altta yatan hastalık veya eşlik eden ilaçlar nedeniyle artan hipokalemi riski olan hastalar için, serum potasyum seviyesinin dikkatle izlenmesi ve eğer gerekli ise potasyumun yerine konması önerilir.

Glomerülonefrit:

Filgrastim, lenograstim veya pegfilgrastim alan hastalarda glomerülonefrit rapor edilmiştir. Genellikle, glomerülonefrit vakaları filgrastim, lenograstim veya pegfilgrastim dozunun azaltılması veya kesilmesinin ardından düzelmiştir. İdrar biyokimyasal analizlerinin takip edilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.8).

LONQUEX her bir kullanıma hazır enjektörde 30 mg sorbitol (bir tür şeker) içerir. Sorbitol bir fruktoz kaynağıdır. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından sizin (veya çocuğunuzun) bazı şekerlere karşı intoleransınızın olduğu söylenmişse veya eğer size (veya çocuğunuzda) glikozun vücut tarafından parçalanamadığı nadir bir genetik hastalık olan kalıtsal fruktoz intoleransı hastalığı teşhisi konmuşsa bu ilacı almadan (veya çocuğunuz almadan) önce doktorunuzla temasa geçiniz.

LONQUEX her bir kullanıma hazır enjektörde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliği geliştirmek için, uygulanan tıbbi ürünün ticari adı ve seri numarası hastanın dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hızlı bölünen miyeloid hücrelerin sitotoksik kemoterapiye karşı olan potansiyel duyarlılığı nedeniyle, LONQUEX sitotoksik kemoterapinin uygulanmasından yaklaşık 24 saat sonra uygulanmalıdır. Lipefilgrastimin herhangi bir kemoterapötik tıbbi ürün ile eş zamanlı kullanımı, hastalarda değerlendirilmemiştir. Hayvan modellerinde, G-CSF ve 5-florourasil (5-FU) veya diğer antimetabolitlerin eş zamanlı uygulanmasının miyelosupresyonu artırdığı gösterilmiştir.

LONQUEX'in güvenlik ve etkililiği, nitrozüreler gibi gecikmiş miyelosupresyon ile ilgili kemoterapi alan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Nötrofillerin salınmasını da artıran lityum ile potansiyel etkileşim özel olarak incelenmemiştir. Bu tür bir etkileşimin zararlı olabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Lipefilgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin çok sınırlı (300'den az gebelik sonucu) veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (bkz.

bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. LONQUEX gerekli olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Lipegfilgrastimin/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuğa karşı oluşan risk göz ardı edilemez. LONQUEX tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hiçbir veri bulunmamaktadır. G-CSF ve türevleri ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fertiliteye ilişkin zararlı etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LONQUEX'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen istenmeyen etki kas-iskelet ağrısı ve bulantıdır.

G-CSF veya türevlerinin uygulanmasından sonra, kemoterapi gören kanser hastalarında çoğunlukla tedavi gecikirse hayatı-tehdit edebilen kapiller kaçış sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8'in alt bölümü "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı").

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Lipegfilgrastimin güvenliliği lipegfilgrastim ile en az bir kez tedavi edilen 506 hasta ve 76 sağlıklı gönüllüyü içeren klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki Tablo 1'de listelenen advers reaksiyonlar, sistem-organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunun içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

<u>Sistem Organ Sınıfı</u>	<u>Sıklık</u>	<u>Advers reaksiyon</u>
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Trombositopeni*
	Yaygın olmayan	Lökositoz*, Splenomegali*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık reaksiyonları*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hipokalemi*
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Kapiller kaçış sendromu*, Aortit*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Hemoptizi
	Yaygın olmayan	Pulmoner advers reaksiyonlar*, Pulmoner hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Cilt reaksiyonları*

	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları*
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrıları*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Göğüs ağrısı
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kan alkalin fosfataz artışı*, Kan laktat dehidrogenaz artışı*
* bkz. aşağıdaki alt bölüm “Seçilen advers reaksiyonların tanımı”		

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Trombositopeni ve lökositoz bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Genellikle asemptomatik splenomegali bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.4).

Alerjik cilt reaksiyonları, ürtiker, anjiyoödem ve ciddi alerjik reaksiyonlar gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Hipokalemi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Özellikle interstisyel pnömoni olmak üzere pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu pulmoner advers reaksiyonlar pulmoner ödem, pulmoner infiltratlar, pulmoner fibrozis, solunum yetmezliği veya Akut Respiratuvar Distres Sendromunu (ARDS) da içerebilir (bkz. bölüm 4.4).

Kemoterapi alan hastalarda bulantı çok sık gözlenmiştir.

Eritem ve döküntü gibi cilt reaksiyonları oluşabilir.

Enjeksiyon bölgesi sertliği ve enjeksiyon bölgesinde ağrı gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları oluşabilir.

En sık bildirilen advers reaksiyonlar, kemik ağrısı ve miyalji gibi kas-iskelet ağrılarıdır. Kas-iskelet sistemi ağrıları genelde hafif ila orta şiddette, geçici olup standart analjeziklerle çoğu hastada kontrol edilebilir. Ancak hastaneye kaldırılmayı gerektiren vakalar da dahil olmak üzere ciddi kas-iskelet sistemi ağrısı vakaları (esas olarak kemik ağrısı ve sırt ağrısı) rapor edilmiştir.

Alkalin fosfataz ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde klinik etkisi olmayan, geri dönüşümlü, hafif ila orta seviyede yükselmeler olabilir. Alkalin fosfataz ve laktat dehidrogenaz seviyelerindeki yükselmeler, büyük ihtimalle nötrofillerdeki artıştan kaynaklanmaktadır.

Bazı advers reaksiyonlar lipegfilgrastim ile henüz gözlenmemiştir, fakat, genellikle G-CSF ve türevlerine atfedilebilir olarak kabul edilir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Bazı ölümcül vakaları içeren dalak rüptürü (bkz. bölüm 4.4)
- Orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizi (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

- Kapiller kaçış sendromu
Kapiller kaçış sendromu vakaları, G-CSF veya türevlerinin uygulanmasından sonra pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir. Bunlar genellikle ilerlemiş malign hastalık yaşayan, sepsisi olan, çoklu kemoterapi ilaçları ile tedavi gören veya aferez yapılmakta olan hastalarda ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4).
- Aortit (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's sendromu)
- Kutanöz vaskülit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

- Glomerülonefrit (bkz. bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda güvenlik değerlendirmesi aşağıdaki çalışmalardan elde edilen klinik çalışma verileriyle sınırlıdır:

- Ewing tümör ailesi veya rabdomiyosarkomu olan ve tek bir kemoterapi küründen sonra lipegfilgrastim alan 2 ila 16 yaşları arasındaki 21 pediyatrik hastayla yapılan bir faz I çalışması (ayrıca bkz. Bölüm 5.1).
- Ewing tümör ailesi veya rabdomiyosarkomu olan ve birbirini takip eden 4 siklus boyunca kemoterapi siklusu başına bir doz lipegfilgrastim alan 2 ila 18 yaş arası 21 pediyatrik hastayla yapılan faz II çalışma (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

Genel olarak pediyatrik hastalardaki güvenilirlik profili erişkin klinik çalışmalarında gözlemlenene benzer görünmektedir. Bazı kan ve lenfatik sistem bozuklukları (anemi, lenfopeni, trombositopeni) ve gastrointestinal bozukluklar (kusma), pediyatrik hastalarda yetişkin klinik çalışmalarına kıyasla daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

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

Lipegfilgrastimin doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, beyaz kan hücresi ve platelet sayımı düzenli olarak yapılmalı ve dalak ölçüsü dikkatlice izlenmelidir (ör. klinik muayene, ultrason).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünostimülanlar, Koloni stimüle edici faktörler
ATC kodu: L03AA14

Etki Mekanizması:

Lipegfilgrastim, glisin, N-asetilneuraminik asit ve N-asetilgalaktozaminden oluşan bir

karbonhidrat bağlayıcı vasıtasıyla tek bir metoksi polietilen glikol (PEG) molekülüne sahip filgrastimin kovalent konjugatıdır. Ortalama moleküler kütle yaklaşık 39 kDa'dır ve bunun yaklaşık % 48'ini protein kısmı oluşturmaktadır. İnsan G-CSF, kemik iliğinden fonksiyonel nötrofillerin üretimini ve salınımını düzenleyen bir glikoproteindir. Filgrastim, non-glikozile rekombinant metiyonil insan G-CSF'dir. Lipegfilgrastim, azalmış renal klirens nedeniyle filgrastimin uzun etki süreli bir formudur. Lipegfilgrastim, filgrastim ve pegfilgrastim gibi insan G-CSF reseptörüne bağlanır.

Farmakodinamik etkiler:

Lipegfilgrastim ve filgrastim, monositler ve/veya lenfositlerde küçük artışlarla 24 saat içinde periferik kan nötrofil sayısında belirgin bir artışa neden olmuştur. Bu sonuçlar, lipegfilgrastimin G-CSF payının bu büyüme faktörünün beklenen aktivitesini verdiğini göstermektedir: hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunun uyarılması, olgun hücrelere farklılaşması ve periferik kana salıverilmesi. Bu etki, sadece nötrofil dizisini kapsamaz aynı zamanda diğer tek dizi ve çoklu dizi progenitörleri ve pluripotent hematopoetik kök hücrelere de yayılır. G-CSF, fagositoz dahil nötrofillerin antibakteriyel aktivitelerini de artırır.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Her siklusta bir kez lipegfilgrastim doz uygulaması, miyelosupresif kemoterapi alan hastalarda yapılan iki pivotal randomize, çift-kör klinik çalışmada incelenmiştir.

İlk pivotal (faz III) klinik çalışma XM22-03, doksorubisin ve dosetakselden oluşan kemoterapiyi 4 siklusa kadar alan evre II-IV meme kanserli 202 hastada yapılan bir aktif-kontrollü çalışmaydı. Hastalar, 6 mg lipegfilgrastim veya 6 mg pegfilgrastim almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışma, kemoterapinin ilk siklusunda ciddi nötropeni süresi (DSN), birincil sonlanım noktası için 6 mg lipegfilgrastimin 6 mg pegfilgrastime eşdeğer olduğunu göstermiştir (bkz. tablo 2).

Tablo 2: XM22-03 çalışmasının (ITT) 1. siklusunda ciddi nötropeni süresi, ciddi nötropeni ve febril nötropeni

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>Ciddi Nötropeni Süresi</u>		
Ortalama± SS (gün)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS ortalama	-0,186	
% 95 GA	-0,461 ila 0,089	
<u>Ciddi Nötropeni</u>		
İnsidans (%)	51,5	43,6
<u>Febril Nötropeni</u>		
İnsidans (%)	3,0	1,0
ITT = Tedavisi amaçlanan popülasyon (tüm randomize hastalar) SS = standart sapma GA = güven aralığı Δ LS ortalama (lipegfilgrastim – pegfilgrastim en küçük kareler ortalama farkı), çok değişkenli Poisson regresyon analizi dışında GA		

İkinci pivotal (faz III) klinik çalışma XM22-04, sisplatin ve etoposidden oluşan kemoterapiyi 4 siklusa kadar alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 375 hastada yapılan bir plasebo kontrollü çalışmaydı. Hastalar ya 6 mg lipegfilgrastim ya da plasebo almak üzere 2:1 oranında

randomize edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, Tablo 3'te sunulmaktadır. 360 günlük takip süresinden sonra genel ölüm insidansı plasebo ve lipegfilgrastim arasında benzer olmasına rağmen (% 44,8 ve % 44,0; güvenlik popülasyonu), esas çalışma tamamlandığında ölüm insidansının % 7,2 (plasebo) ve % 12,5 (6 mg lipegfilgrastim) olduğu görülmüştür.

Tablo 3: XM22-04 (ITT) çalışmasının 1. siklusunda Ciddi Nötropeni Süresi, Ciddi Nötropeni ve Febril Nötropeni

	Plasebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>Febril nötropeni</u>		
İnsidans (%)	5,6	2,4
% 95 GA	0,121 ila 1,260	
p-değeri	0,1151	
<u>Ciddi nötropeni süresi</u>		
Ortalama ± SS (gün)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS ortalama	-1,661	
% 95 GA	-2,089 ila -1,232	
p-değeri	< 0,0001	
<u>Ciddi nötropeni</u>		
İnsidans (%)	59,2	32,1
Olasılık oranı	0,325	
% 95 GA	0,206 ila 0,512	
p-değeri	< 0,0001	
Δ LS ortalama (lipegfilgrastim – pegfilgrastim en küçük kareler ortalama farkı), çok değişkenli Poisson regresyon analizi dışında GA ve p-değeri		
Olasılık oranı (lipegfilgrastim / plasebo), çok değişkenli lojistik regresyon analizi dışında GA ve p-değeri		

Platin bazlı kemoterapiye ek olarak lipegfilgrastim alan ilerlemiş skuamöz veya skuamöz olmayan hücreli akciğer kanseri olan hastalarda hastalığın ilerlemesi ve mortalitesine ilişkin verileri toplamak için bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması XM22-ONC-40041 gerçekleştirilmiştir. Lipegfilgrastim ile hastalığın ilerlemesi veya ölüm riskinde artış gözlenmemiştir.

İmmünojenisite:

Lipegfilgrastim ile tedavi edilen 579 hasta ve sağlıklı gönüllünün, pegfilgrastim ile tedavi edilen 188 hasta ve sağlıklı gönüllünün ve plasebo ile tedavi edilen 121 hastanın anti-ilac antikorlarının bir analizi gerçekleştirilmiştir. Tedavinin başlamasından sonra ortaya çıkan ilaca özel antikorlar, lipegfilgrastim alan deneklerin % 0,86'sında, pegfilgrastim alan deneklerin % 1,06'sında ve plasebo alan deneklerin % 1,65'inde saptanmıştır. Lipegfilgrastime karşı nötrleştirici herhangi bir antikor gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Kemoterapinin neden olduğu nötropenin tedavisi ve kemoterapinin neden olduğu febril nötropenin önlenmesi için lipegfilgrastim kullanılarak pediyatrik popülasyonda iki klinik çalışma (XM22-07 ve XM22-08) gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmada da lipegfilgrastim, subkutan enjeksiyon için 1 ml'lik bir çözelti içinde 10 mg lipegfilgrastim içeren cam şişelerde sağlanmıştır.

Ewing tümör ailesi veya rabdomyosarkomu olan 2 ve 16 yaş arasındaki 21 çocuğun faz 1

çalışmasında (XM22-07), rejimin ilk haftasında son kemoterapi tedavisinin bitiminden 24 saat sonra lipegfilgrastim tek bir 100 mcg/kg subkutan doz (yetişkinler için sabit doz olan maksimum 6 mg'a kadar) olarak uygulanmıştır. Kemoterapi rejimleri şunlardan oluşmuştur: vinkristin, ifosfamid, doksorubisin ve etoposid (VIDE); vinkristin, aktinomisin D ve siklofosfamid (VAC); veya ifosfamid, vinkristin ve aktinomisin D (IVA). Febril nötropeni insidansı yaşa göre farklılık göstermiştir olup (% 14,3'ten % 71,4'e kadar), en yaşlı grupta en yüksek sıklık görülmüştür. Değişen miyelosupresif etkiler ve yaş dağılımı ile üç farklı kemoterapi rejiminin kullanılması, yaş grupları arasında etkililiğin karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır.

Ewing tümör ailesi veya rabdomiyosarkomu olan 2 ila 18 yaşları arasındaki 42 çocukla yapılan faz II çalışmasında (XM22-08), randomize 1:1 oranında ardışık 4 kemoterapi siklusu için 100 mcg/kg dozunda lipegfilgrastim (maksimum 6 mg'a kadar, kür başına 1 doz) veya 5 mcg/kg dozunda filgrastim (siklus başına en az ardışık 5 gün boyunca günde bir kez [maksimum 14 gün]) uygulanmıştır. Kemoterapi rejimleri şunlardan oluşmuştur: VIDE; VAC; IVA; ifosfamid ve etoposid ile dönüşümlü olarak vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid (VDC/IE); veya ifosfamid, vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin (IVADo). Birincil sonlanım noktası, ilk döngüdeki şiddetli nötropeni süresiydi (DSN). İlk döngüdeki DSN (ortalama [standart sapma]), lipegfilgrastim grubunda 2,7 (2,25) gün ve filgrastim grubunda 2,5 (2,09) gün olarak bulunmuştur (Protokol Başına) [PP] Analiz seti). Febril nötropenin genel insidansı lipegfilgrastim grubunda % 35 ve filgrastim grubunda % 42'dir (PP Analiz Seti). Çalışma resmi hipotez testi için güçlendirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllüler:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan 3 çalışmada (XM22-01, XM22-05, XM22-06), 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra maksimum kan konsantrasyonuna medyan 30 ila 36 saat sonra ulaşılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde 6 mg lipegfilgrastimin üç farklı yerden (üst kol, karın ve uyluk) subkutan enjeksiyonundan sonra, biyoyararlanım (pik konsantrasyon ve eğrinin altında kalan alan [EAA]) karın ve üst koldaki subkutan enjeksiyon ile karşılaştırıldığında, uyluktaki subkutan enjeksiyondan sonra daha düşüktü. Bu sınırlı çalışma XM22-06'da, lipegfilgrastimin biyoyararlanımı ve enjeksiyon yerleri arasında gözlenen farklılıklar, kadın deneklerle karşılaştırıldığında erkek deneklerde daha yüksekti. Bununla birlikte, farmakodinamik etkiler benzer olup, cinsiyet ve enjeksiyon bölgesinden bağımsızdı.

Kanser hastaları:

Doksorubisin ve docetaxelden oluşan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda yapılan 2 çalışmada (XM22-02 ve XM22-03), 227 ve 262 ng/mL'lik ortalama maksimum kan konsantrasyonlarına, 44 ve 48 saatlik ortalama maksimum konsantrasyona kadar medyan sürelerden (t_{maks}) sonra ulaşılmıştır. Dördüncü siklus sırasında 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra maksimum kan konsantrasyonları, ilk siklusa gözlenenden daha düşüktü (ortalama değerler 77 ve 111 ng/mL) ve 8 saatlik bir medyan t_{maks} 'tan sonra ulaşılmıştır.

Sisplatin ve etoposidden oluşan kemoterapi alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan

hastalarda yapılan bir çalışmada (XM22-04), 317 ng/mL'lik ortalama maksimum kan konsantrasyonuna 24 saatlik bir medyan t_{maks} 'tan sonra ulaşılmıştır. Dördüncü siklus sırasında 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra, 149 ng/mL'lik maksimum kan konsantrasyonuna 8 saatlik bir medyan t_{maks} 'tan sonra ulaşılmıştır.

Dağılım:

Dağılım hakkında bilgi mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Lipegfilgrastim, proteolitik enzimler ile intra- veya ekstrasellüler degradasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Lipegfilgrastim, nötrofiller tarafından internalize edilir (doğrusal olmayan proses), ardından endojen proteolitik enzimler tarafından hücre içinde degrade edilir. Doğrusal yolak, büyük ihtimalle nötrofil elastaz ve diğer plazma proteazları ile ekstrasellüler protein degradasyonundan kaynaklanmaktadır.

İlaç etkileşimleri:

In vitro veriler, lipegfilgrastimin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4/5 aktivitesi üzerinde az veya immün sistem-aracılı etkiye sahip olduğunu veya herhangi bir doğrudan etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, lipegfilgrastimin insan sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile metabolizmayı etkilemesi olası değildir.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllüler:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan 3 çalışmada (XM22-01, XM22-05, XM22-06), 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık 32 ila 62 saat arasında değişmiştir.

Kanser hastaları:

Doksorubisin ve docetaxelden oluşan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda yapılan 2 çalışmada (XM22-02 ve XM22-03), ortalama terminal yarılanma ömürleri, kemoterapinin ilk siklusu sırasında 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra yaklaşık 29 ve 31 saatti. Dördüncü siklusta ortalama terminal yarılanma ömürleri yaklaşık 39 ve 42 saatti.

Sisplatin ve etoposidden oluşan kemoterapi alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda yapılan bir çalışmada (XM22-04), ortalama terminal yarılanma ömrü kemoterapinin ilk siklusu sırasında 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra yaklaşık 28 saatti. Dördüncü siklus sırasında 6 mg lipegfilgrastimin tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra, ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık 34 saatti.

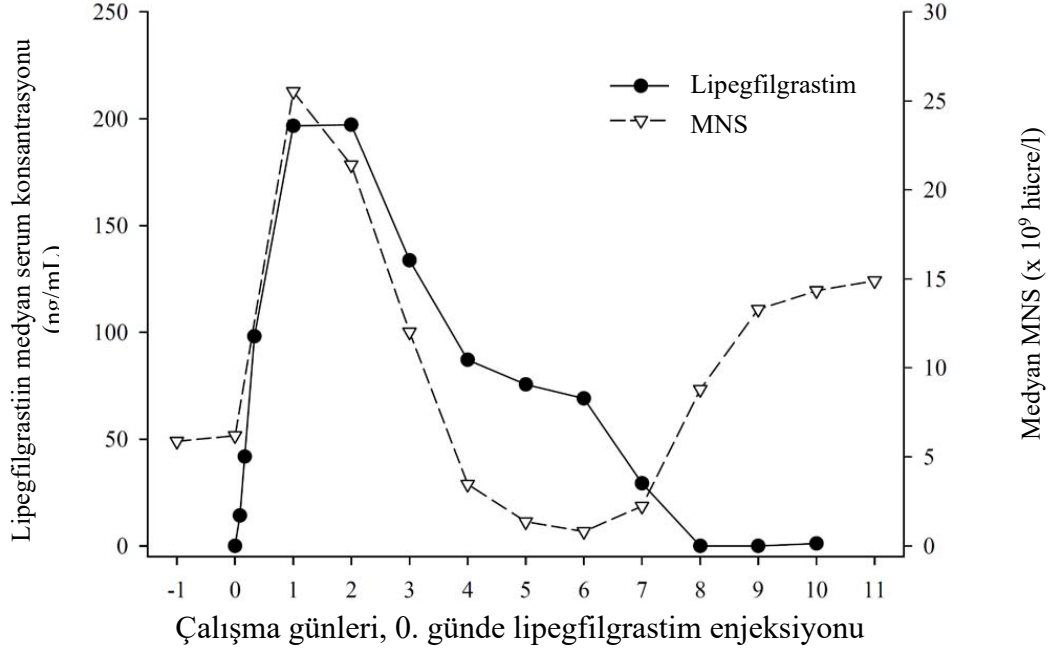
Yüksek dozlarda doymuş olan lipegfilgrastimin çoğunlukla nötrofil-aracılı klirens ile elimine edildiği görülmektedir. Kendi kendini düzenleyen klirens mekanizması ile tutarlı olarak, lipegfilgrastimin serum konsantrasyonu kemoterapi kaynaklı nötrofilin en alt noktaya geçici düşmesi sırasında yavaşça ve nötrofil iyileşmesinin başlangıcının ardından hızlıca düşmektedir (bkz. şekil 1).

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum hakkında bilgi mevcut değildir.

Şekil 1: Tek bir 6 mg lipegfilgrastim enjeksiyonundan sonra kemoterapi tedavisi gören hastalarda lipegfilgrastimin medyan serum konsantrasyonlarının profili ve medyan mutlak

nötrofil sayısı (MNS)



Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Nötrofil-aracılı klirens mekanizması nedeniyle, lipegfilgrastimin farmakokinetiklerinin böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Sınırlı hasta verileri, yaşlı hastalardaki (65 – 74 yaş) lipegfilgrastim farmakokinetiklerinin genç hastalardakine benzer olduğunu göstermiştir. 75 yaş ve üzeri hastalarda herhangi bir farmakokinetik verisi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Bir faz 1 çalışmasında (bkz. bölüm 5.1), kemoterapinin ilk siklusu ile tek bir 100 mcg/kg (maksimum 6 mg) lipegfilgrastim subkutan enjeksiyonundan sonra ortalama maksimum kan konsantrasyonları (C_{maks}) 2 ila < 6 yaş grubunda 243 ng/mL, 6 ila < 12 yaş grubunda 255 ng/mL ve 12 ila < 18 yaş grubunda 224 ng/mL idi. Maksimum kan konsantrasyonlarına sırasıyla 23,9 saat, 30,0 saat ve 95,8 saatlik bir medyan süreden (t_{maks}) sonra ulaşılmıştır.

Faz II çalışmasından (bkz. Bölüm 5.1) elde edilen ek verileri içeren ve önceki yetişkin FK verileriyle birleştirilmiş pediatrik (100 µg/kg doz uygulanan 2 ila 18 yaş arası) verilerin farmakokinetik ve farmakodinamik (FK-FD) modellemesi, yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında pediatrik hastalarda karşılaştırılabilir lipegfilgrastim serum maruziyetlerine ulaşıldığını desteklemektedir. FK ve FD parametrelerinin incelenen pediatrik ağırlık bantları arasında karşılaştırılabilir olduğu ve pediatrik hastalar için vücut ağırlığı aralıklarına göre doz önerisini desteklediği görülmüştür.

Kilolu hastalar:

Kilo artışı ile lipegfilgrastim maruziyetinde düşüşe doğru bir eğilim gözlemlenmiştir. Bu durum, kilolu hastalarda (95 kg'dan fazla) düşük farmakokinetik yanıtlara neden olabilir. Bu hastalarda takip eden etkililik azalması mevcut verilere dahil edilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans konvansiyonel çalışmalarına dayanarak insanlar için herhangi bir özel tehlike olmadığını göstermiştir.

Tavşanlarda yapılan bir üreme ve gelişme toksisitesi çalışmasında, muhtemelen tavşanlara özel aşırı farmakodinamik etki nedeniyle, yüksek lipegfilgrastim dozlarında implantasyon sonrası kayıp ve düşük insidansında artış gözlenmiştir. Lipegfilgrastimin teratojenik olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Bu bulgular, G-CSF ve türevlerinden elde edilen sonuçlar ile tutarlıdır. G-CSF ve türevleri üzerine yayınlanan bilgiler, sıçanlarda fertilite ve embriyo-fetal gelişim üzerinde ya da maternal toksisite ile ilgili olanlar dışında pre-/postnatal etkiler üzerinde advers etkiye dair herhangi bir kanıt bulunmadığını göstermektedir. Lipegfilgrastime ilişkin hiçbir bilgi mevcut olmamasına rağmen, sıçanlarda filgrastim ve pegfilgrastimin düşük seviyelerde plasentaya geçtiğine dair kanıt bulunmaktadır. Bu bulguların insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit, glasiyel
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C – 8 °C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için kutusu içinde saklayınız.

LONQUEX, maksimum 3 güne kadar tek sefer için buzdolabından çıkarılabilir ve 25 °C'nin altında saklanabilir. Tıbbi ürün buzdolabından bir kez çıkarıldığında, bu süre içerisinde kullanılmalı veya imha edilmelidir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; FluroTec kaplı, gri bromobütil kauçuk piston tıpalı, polipropilen piston çubuklu, polipropilen sert iğne kılıflı ve siyah elastomer iğne kılıflı, 29 g 1/2 paslanmaz çelik iğneli, çözelti içeren renksiz 1 ml'lik tip I cam enjektör

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanmadan önce çözelti görsel olarak incelenmelidir. Sadece partikül içermeyen, berrak, renksiz çözeltiler kullanılmalıdır.

Çözelti, enjeksiyon için uygun bir sıcaklığa (15 °C - 25 °C) getirilmelidir.

Şiddetli çalkalamadan kaçınılmalıdır. Aşırı çalkalama, lipegfilgrastimi topaklaştırarak biyolojik olarak inaktif hale getirebilir.

LONQUEX herhangi bir koruyucu madde içermez. Olası mikrobiyal kontaminasyon riskinden dolayı, LONQUEX enjektörleri sadece tek kullanımlıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/112

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ