

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİEXTENZO® 6 mg/0,6 mL S.C. enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir enjeksiyon için kullanıma hazır enjektör 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 üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı madde(ler) (0,6 mL başına):

Her bir kullanıma hazır enjektör 30 mg sorbitol (E420) ve sodyum hidroksit içermektedir.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti.

Berrak, renksiz ila hafif sarımsı renkte enjeksiyon için çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Malignite tanısı ile (kronik myelositer lösemi ve myelodisplastik sendrom hariç) sitotoksik kemoterapi verilen hastalarda, febril nötropeni riski $\geq$ %20 olan kemoterapi protokolleri sonrası primer profilakside veya febril nötropeni ya da ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 μ l) geliştiği gösterilen kürlerden sonra (sekonder profilaksi) verilmesi uygundur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZİEXTENZO® tedavisi yalnızca alanında deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

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

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

Uygulama şekli:

ZİEXTENZO® 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:

ZİEXTENZO®'nun 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**Genel uyarılar ve önlemler**

Sınırlı klinik veriler, pegfilgrastim ve filgrastimin ciddi nötropeninin iyileşme süresi üzerindeki etkisinin *de novo* Akut Miyeloid Lösemili (AML) hastalarda karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.1). Ancak ZİEXTENZO®'nun 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.

ZİEXTENZO®'nun 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 ZİEXTENZO® uygulamasının güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

ZİEXTENZO®'nun 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, hipoalbüminemi, 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 uygulamasını takiben genellikle asemptomatik splenomegali vakaları ve bazı vakalarda ölümcül olabilen dalak ruptürü vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle 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 sürdürüldüğü için, tek başına ZİEXTENZO® ile tedavi, trombositopeni ve aneminin önüne geçmek için yeterli değildir. Düzenli trombosit sayısı ve hematokrit takibi önerilmektedir. Ciddi trombositopeniye neden oldukları bilinen tek veya kombinasyon halindeki kemoterapötik ajanların uygulanması sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Meme ve Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi

Pazarlama sonrası gözlemsel çalışma ortamında pegfilgrastimin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile birlikte uygulandığı durumlarda, ilaç meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akutmiyeloid lösemi (AML) gelişimi ile 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 nedenle hekimler, orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda veya orak hücre taşıyıcılığında ZİEXTENZO® 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

ZİEXTENZO® verilen hastaların % 1'inden daha azında $100 \times 10^9/L$ veya daha yüksek akyuvar sayımı gözlenmiştir. Doğrudan bu düzeyde bir lökositozla 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 ilaç ile tedavi derhal kesilmelidir.

Hipersensitivite

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

Stevens-Johnson Sendromu

Pegfilgrastim tedavisi ile ilişkili olarak yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) nadiren bildirilmiştir. Pegfilgrastim kullanımı nedeniyle hastada SJS gelişirse, bu hastada pegfilgrastim ile tedaviye hiçbir zaman tekrar başlanmamalıdır.

İmmünojenite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi immünojenite potansiyeli bulunmaktadır. Pegfilgrastime karşı antikor oluşma oranları genellikle düşüktür. Tüm biyolojik ürünlerde beklendiği gibi bağlayıcı antikorlar gelişir; ancak günümüzde bu antikorlar nötralizan aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

Aortit

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

Diğer Uyarılar

Hastalarda veya sağlıklı donörlerde progenitör kan hücrelerinin mobilizasyonunda,

ZİEXTENZO®'nın güvenliliği ve etkililiği yeterince değerlendirilememiştir.

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

Bu tıbbi ürün her kullanıma hazır enjektörde 50 mg/mL'ye eşdeğer 30 mg sorbitol içerir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünler ile diyetle sorbitol (veya fruktoz) alımının birlikte uygulanmasının katkı etkisi dikkate alınmalıdır. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Biyobenzer 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, ZİEXTENZO® sitotoksik kemoterapi uygulamasından en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Klinik araştırmalarda, Pegfilgrastim kemoterapiden 14 gün önce güvenli şekilde uygulanmıştır. ZİEXTENZO®'nın herhangi bir kemoterapi ajanı ile eş zamanlı kullanımı hastalarda değerlendirilmemiştir. Hayvan modellerinde Pegfilgrastim 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 konusunda hiçbir kanıt yoktur.

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

Spesifik etkileşim veya metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, bununla beraber klinik araştırmalar ZİEXTENZO®'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)
ZİEXTENZO®'nun çocuk doğurma potansiyeli olup doğum kontrolü 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). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

ZİEXTENZO®'nun 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 alınabilmektedir.

Pegfilgrastimin 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 $< 1/100$]). ZİEXTENZO® 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	Çok seyrek
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			Miyelodisplastik sendrom ¹ Akut Miyeloid Lösemi ¹		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni ¹ Lökositoz ¹	Krize yol açan orak hücreli anemi ² Splenomegali ² Dalak rüptürü ²		
Bağışıklık 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 hastalıklar			Akut respiratuvar Distress sendromu ² ;	Pulmoner kanama	

			Pulmoner advers reaksiyonlar (intersitisyel pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner infiltratlar ve pulmoner fibrozis) Hemoptizi		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı ¹				
Deri ve deri altı dokusu 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			Glomerülonefrit 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 alkalen 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 Pegfilgrastim kullanan 1576 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.

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

Pegfilgrastim'in ilk veya takip eden tedavilerinde, hem enjeksiyon bölgesinde eritemi (yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) hem de enjeksiyon bölgesinde ağrı (yaygın olaylar $\geq 1/100$ ila $< 1/10$) içerecek şekilde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları meydana gelmiştir.

Yaygın olarak ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) lökositoz (Beyaz Kan Sayımı [White Blood Count-WBC] $> 100 \times 10^9/L$) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sitotoksik kemoterapi sonrasında, Pegfilgrastim 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 gözlenmiştir.

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

Sitotoksik kemoterapi sonrası pegfilgrastim alan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinden ALT (Alanin aminotransferaz) veya AST'de (Aspartat aminotransferaz) yaygın olmayan sıklıkta yükselmeler gözlenmiştir. Bu yükselmeler geçici olmuş ve sonradan başlangıç düzeyine dönmüştür.

Epidemiyolojik bir çalışmada, pegfilgrastimin 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 hücreli olmayan 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 bulunmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünostimülanlar, koloni stimüle edici faktör

ATC kodu: L03AA13

Etki mekanizması

İnsan granülosit koloni stimülan 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 bileşiğidir. 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 dosetakselden 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 ilk 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 nötropeni 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 nötropeni 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 nötropeni sıklığı üzerindeki etkisi, % 10-20'lik bir febril nötropeni 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 döngüde kemoterapiden yaklaşık 24 saat (yani 2. günde) sonra tek bir doz pegfilgrastim veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Febril nötropeni sıklığı, plaseboyla karşılaştırıldığında pegfilgrastim almak üzere randomize edilen hastalarda önemli ölçüde düşüktür (sırasıyla % 17'ye karşılık % 1, p < 0,001). Febril nötropeni klinik tanısıyla ilişkili hastaneye yatma ve IV anti-infektif kullanımı sıklığı, pegfilgrastim grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşüktür (sırasıyla % 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, pegfilgrastim (tek doz 6 mg) indüksiyon kemoterapisi sırasında verilen filgrastimle karşılaştırılmıştır. Ciddi nötropeniden 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 pediyatrik sarkoma hastaları ile yapılan bir faz II (n = 37), çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışmada, 6-11 yaş ve 12-21 yaş arası daha büyük çocuklarda (sırasıyla 6 gün ve 3,7 gün) ve erişkinlere kıyasla 0-5 yaş arası çocuklarda ciddi nötropeni (nötrofil < 0,5 × 10⁹) süresi daha uzun olmuştur (8,9 gün). 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 çocuklarda febril nötropeni 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 konsantrasyonuna doz uygulamasının 16 ila 120 saat sonrasında ulaşır.

Dağılım:

Pegfilgrastim serum konsantrasyonları miyelosupresif kemoterapi sonrasındaki nötropeni dönemi boyunca korunur.

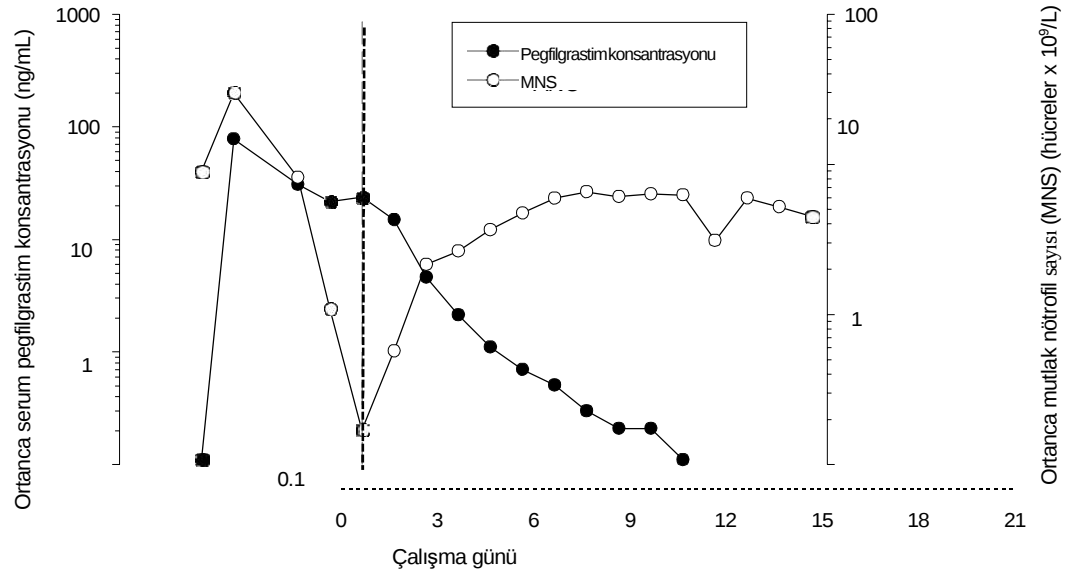
Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

Pegfilgrastim başlıca olarak, yüksek dozlarda doyuma ulaşan, nötrofil aracılı klerens ile atılmaktadır. Kendini-düzenleyici bir klerens mekanizması ile uyumlu olarak, pegfilgrastim serum konsantrasyonu nötrofil tablosunda düzelmenin meydana gelmesi 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 bozukluğundan 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:

Pegfilgrastim'in farmakokinetiği VAdriaC/IE kemoterapisini tamamladıktan sonra 100 mikrogram/kg pegfilgrastim 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).

Geriatrik popülasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlayan doz toksisitesiyle ilgili geleneksel çalışmalardan elde edilen klinik öncesi veriler, lökosit sayımında artışlar, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstramedüller 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, embriyo/fetal toksisite (embriyo kaybı) meydana geldiği gösterilmiştir. Sıçan çalışmalarında pegfilgrastimin plasentayı geçebileceği gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda subkutan yol ile uygulanan pegfilgrastimin üreme performansını, fertilitiyi, östrus döngüsünü, çiftleşme ve koitus arasındaki günleri ve intrauterin sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Bu bulguların insanlar açısından ilgisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Sodyum hidroksit (pH 4'e ayarlamak için yeter miktar kullanılabilir)
Enjeksiyonluk su

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'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için kabı dış kartonu içerisinde saklayınız.

ZİEXTENZO®, oda sıcaklığına (35°C'yi aşmayan) maksimum 120 saate kadar maruz bırakılabilir. 120 saatten fazla oda sıcaklığında bırakılan ZİEXTENZO® atılmalıdır.

Tek seferde 24 saatten az süreyle dondurucu sıcaklıkta kazara kaldığı takdirde ZİEXTENZO®’nun stabilitesi olumsuz etkilenmez.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk piston tıpası, piston çubuğu, paslanmaz çelik 29 gauge iğne ve otomatik iğne emniyeti bulunan kauçuk iğne kapaklı kullanıma hazır enjektör (Tip I cam).

Herbir kullanıma hazır enjektör 0,6 mL enjeksiyon için çözelti içermektedir. Herbir ambalajda, blisterlenmiş bir adet kullanıma hazır enjektör bulunmaktadır.

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

Kullanmadan önce, ZİEXTENZO® çözeltisi gözle görünen partiküller açısından incelenmelidir. Sadece berrak ve renksiz ila hafif sarımsı renkte olan çözelti enjekte edilmelidir.

Aşırı çalkalama, pegfilgrastimi agrege ederek biyolojik olarak inaktif hale çevirebilir.

Enjeksiyon öncesinde kullanıma hazır enjektörün oda sıcaklığına gelmesi için 15-30 dakika bekleyin.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık malzemeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz GmbH, Kundl/Avusturya adına

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6
34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/200

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2023

10. KÜB’ÜN YENİLEME TARİHİ