

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRANOCYTE 34 liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her liyofilize toz içeren flakonda, 33.6 milyon Uluslararası Ünite (263 mikrogram) lenograstim* (rekombinan insan koloni stimulan faktör, rHuG-CSF) mevcuttur.

Sulandırıldıktan sonra, her ml'de 33.6 milyon Uluslararası Ünite (263 mikrograma eşdeğer) lenograstim içerir.

* Memeli hücre kültüründe (Çin hamster over [CHO] hücrelerinde), rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Fenilalanin 10 mg, mannitol 25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyonluk solüsyon için toz ve çözücü

Toz beyaz renklidir.

Çözücü berrak, renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

GRANOCYTE, yetişkinler, adölesanlar ve 2 yaşından büyük çocuklarda, aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Miyelo-ablatif tedavi sonrası kemik iliği nakli uygulanan, uzun süreli ağır nötropeni yönünden yüksek riskte kabul edilen hastalarda (non-miyeloid maligniteli) nötropeni süresinin kısaltılması
- Febril nötropeni riskinde belirgin artışa neden olduğu bilinen sitotoksik kemoterapi gören hastalarda ağır nötropeni süresinin ve bu durumun neden olabileceği komplikasyonların azaltılması

- Hem hastalar hem de sağlıklı donörler için, Periferik Kan Progenitör Hücrelerinin (PBPC) mobilize edilmesi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, yalnızca deneyimli onkoloji ve/veya hematoloji uzmanlarının denetiminde uygulanmalıdır.

Aşağıdaki durumlar için önerilen dozu, günde 150 mikrogram/m²'dir (19.2 milyon Uluslararası Ünite/m²), terapötik olarak günde 5 mikrogram/kg'a (0.64 milyon Uluslararası Ünite/kg) eşittir:

- Periferik kök hücre veya kemik iliği transplantasyonu,
- Sitotoksik kemoterapi sonrası,
- Kemoterapiden sonra Periferik Kan Progenitör Hücrelerinin (PBPC) mobilizasyonu.

1 flakon GRANOCYTE 34, vücut alanı 1.8 m²'ye kadar olan hastalara uygulanabilir. Vücut yüzey alanının her bir 1.8 m²'si için 1 flakon GRANOCYTE 34 kullanılabilir.

Tek başına GRANOCYTE 34 ile PBPC mobilizasyonu için önerilen doz günde 10 mikrogram/kg'dır (1.28 milyon Uluslararası Ünite/kg).

Erişkinler

- Periferik kök hücre veya kemik iliği transplantasyonu
GRANOCYTE 34, transplantasyondan sonraki gün başlanmak üzere, izotonik sodyum klorür çözeltisinde seyreltilerek 30 dakikalık infüzyon ya da subkutan enjeksiyon şeklinde, günde 150 mikrogram/m² (19.2 milyon Uluslararası Ünite/m²) dozunda uygulanmalıdır. İlk doz kemik iliği infüzyonundan sonraki 24 saat içinde verilmemelidir. Tedavi, nötrofil sayısında beklenen düşme geçene ve nötrofil sayısı tedavinin kesilmesine izin verebilecek düzeye gelinceye kadar sürdürülmelidir. Maksimum tedavi süresi ardışık olarak 28 gündür.

Kemik iliği transplantasyonundan sonraki 14. günde, hastaların %50'sinde nötrofil sayısında düzelme görüleceği tahmin edilmektedir.

- Sitotoksik kemoterapi sonrası
GRANOCYTE 34, kemoterapinin tamamlanmasından sonraki gün başlanarak, subkutan enjeksiyon şeklinde günde 150 mikrogram/m² (19.2 milyon Uluslararası Ünite/m²) dozunda uygulanmalıdır. İlk doz, sitotoksik kemoterapi uygulanmasından sonraki 24 saat içinde verilmemelidir (Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ile Bölüm 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"ne bakınız). Günlük GRANOCYTE 34 uygulamalarına, nötrofillerde

beklenen düşme geçene ve nötrofil sayısı tedavinin kesilmesine izin verecek düzeye gelinceye kadar devam edilmelidir. Gereken durumlarda, uygulanabilecek maksimum tedavi süresi ardışık olarak 28 gündür.

Tedavinin ilk iki gününde nötrofil sayısında geçici bir yükselme görülebilir. Tedaviye devam edilmesi halinde, nötrofil sayısında beklenen azalmanın daha erken görülmesi ve daha hızlı düzelmesi nedeniyle GRANOCYTE tedavisi kesilmemelidir.

- Periferik Kan Progenitör Hücrelerinin (PBPC) mobilizasyonu
GRANOCYTE 34, mobilizasyon için uygulanan kemoterapi rejimine bağlı olarak, kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 1 ila 5 gün içinde başlanarak, subkutan enjeksiyon şeklinde günde 150 mikrogram/m² (19.2 milyon Uluslararası Ünite/m²) dozunda uygulanmalıdır.

GRANOCYTE 34 tedavisi son lökoferez işlemine kadar devam edilmelidir.

Beklenen düşmeden sonra nötrofil sayısı yükselmeye başladığında ya da geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemle kandaki CD34⁺ hücreler değerlendirildikten sonra lökoferez yapılmalıdır. Yoğun kemoterapi uygulanmamış olan hastalarda, kabul edilebilir minimum hücre sayısına ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) ulaşmak için bir lökoferez genellikle yeterlidir.

GRANOCYTE 34 tek başına periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılıyorsa, 4 ila 6 gün süreyle subkutan enjeksiyon şeklinde günde 10 mikrogram/kg (1.28 milyon Uluslararası Ünite/kg) dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez, 5 ve 7.inci günler arasında yapılmalıdır.

Yoğun kemoterapi uygulanmamış olan hastalarda, kabul edilebilir minimum hücre sayısına ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) ulaşmak için bir lökoferez genellikle yeterlidir.

Sağlıklı donörlerde, 5-6 gün süreyle subkutan yoldan günde 10 mikrogram/kg dozunda uygulandığında, tek lökoferez ile donörlerin %83'ünde, iki lökoferez ile %97'sinde vücut ağırlığının her kilogramı için $\geq 3 \times 10^6$ CD34⁺ hücre elde etmek mümkün olmaktadır.

Uygulama şekli:

GRANOCYTE 34 subkutan enjeksiyon veya intravenöz infüzyon yoluyla uygulanabilir.

Ürünün kullanımı veya hazırlanmasına ilişkin ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6 "Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler"e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, GRANOCYTE 34'ün etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Bu nedenle özel bir uyarı bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın üzerindeki çocuklarda ve adölesanlarda kullanılan doz, sitotoksik kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonunu takiben yapılan myeloablative tedaviye bağlı olarak oluşabilen nötropeni süresini azaltmak için, yetişkinlerdeki kullanım dozuyla aynıdır.

Erişkin dozlarında periferik kök hücre mobilizasyonu ile ilgili çok sınırlı bilgi bulunmaktadır.

2 yaşın altındaki çocuklarda GRANOCYTE'in etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

GRANOCYTE 34 vücut yüzey alanı 1.8 m²'ye kadar olan hastalarda kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

GRANOCYTE 34 ile yapılan klinik çalışmalara 70 yaşına kadar olan az sayıda hasta dahil edilmiş, ancak yaşlı hastalara özel çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, yaşlı hastalara özel bir doz önerisi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GRANOCYTE 34, lenograstim veya içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

GRANOCYTE 34, sitotoksik ilaçların miyelotoksik etkilerini azaltabilir ancak genel toksisitelerini azaltmaz. Bu nedenle, sitotoksik kemoterapiden daha fazla etki elde etmek için, sitotoksik kemoterapinin belirlenen dozlarının üstündeki dozlarda ya da dozaj protokollerinde uygulanabilmesini sağlayabilmek amacıyla GRANOCYTE 34 kullanılmamalıdır.

GRANOCYTE 34, sitotoksik kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

GRANOCYTE 34 aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- *De novo* akut miyeloid lösemi dışında miyeloid malign hastalıklar
- 55 yaşın altında hastalardaki *de novo* akut miyeloid lösemi
- Ve/veya iyi sitogenetiğe sahip, t(8;21), t(15;17) ve inv(16) gibi *de novo* akut miyeloid lösemiler

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Granülosit koloni-stimüle edici faktör kullanımı sonrası Kapiler Kaçış Sendromu (*Capillary Leak Syndrome*) rapor edilmiştir. Kapiler Kaçış Sendromu hipotansiyon, hipoalbüminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterize bir sendromdur. Hastada, kapiler kaçış sendromunun semptomları görülürse lenograstim tedavisi bırakılmalıdır ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Malign hücre çoğalması

Granülosit koloni stimulan faktör, *in vitro* koşullarda miyeloid hücrelerin çoğalmasını sağlayabilir ve *in vitro* koşullarda bazı non-miyeloid hücrelerde de benzer etkiler görülebilir.

GRANOCYTE 34'ün miyelodisplazi, sekonder akut miyeloid lösemi veya kronik miyelojen lösemili hastalardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Bu nedenle, GRANOCYTE 34 bu endikasyonlarda kullanılmamalıdır. Kronik miyeloid lösemisinin blast transformasyonu ile akut miyeloid lösemi tanısının ayırtilmesine özellikle dikkat edilmelidir.

Klinik çalışmalarda, GRANOCYTE 34'ün miyelodisplastik sendromun akut miyeloid lösemiye dönüşümünü etkileyip etkilemediği gösterilmemiştir. GRANOCYTE 34, herhangi bir pre-malign miyeloid hastalıkta kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Non-spesifik özellikteki bazı tümörlerde nadiren G-CSF reseptörü bulunabildiğinden, rHuG-CSF tedavisinde sırasında, beklenmeyen şekilde tümörün tekrar büyümesine dikkat edilmelidir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastası çocuklarda

ALL hastası çocuklarda koloni stimulan faktörler (CSF) ile ilişkili artmış sekonder miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom riski raporlanmıştır. Solid tümörlü veya lenfomalı 12804 yetişkin hastada yürütülen 25 randomize kontrollü çalışmanın sistematik değerlendirmesinde; incelenen yetişkinlerin uzun dönemli değerlendirmelerine olumsuz etkisi olmayan, benzer bir risk belirlenmiştir. Bu sebeple, GRANOCYTE 34 milyon IU/ml çocuklarda sadece kısa süreli faydalarının uzun süreli riskleri ile dikkatlice karşılaştırıldıktan sonra, özellikle uzun süreli olumlu prognoz durumunda kullanılmalıdır.

Lökositoz

Kemik iliği transplantasyonu sonrası günde 5 mikrogram/kg (0.64 milyon Uluslararası Ünite/kg) uygulanan 174 klinik çalışma hastasının hiçbirinde $50 \times 10^9/L$ 'den yüksek lökosit sayısı gözlenmemiştir. Sitotoksik kemoterapiden sonra günde 5 mikrogram/kg (0.64 milyon Uluslararası Ünite/kg) dozunda GRANOCYTE 34 ile tedavi edilen hastaların %5'inden azında lökosit sayısının $70 \times 10^9/L$ ya da daha yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir. Bu düzeydeki lökositozla doğrudan bağlantılı hiçbir advers etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, ciddi lökositozla bağlı olası riskler nedeniyle, GRANOCYTE 34 tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Beklenen düşmeden sonra lökosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üstüne çıkarsa, GRANOCYTE 34 tedavisi derhal kesilmelidir.

Periferik kan progenitör hücrelerinin mobilizasyonu sırasında lökosit sayısı $70 \times 10^9/L$ 'nin üstüne çıkarsa GRANOCYTE 34 tedavisi kesilmelidir.

Pulmoner advers etkiler

G-CSF uygulamasının ardından başta interstisiyel pnömoni olmak üzere seyrek ($> \%0.01$ ve $< \%0.1$) pulmoner yan etkiler bildirilmiştir.

Yakın zamana kadar pnömoni veya pulmoner infiltrasyon hikayesi mevcut olan hastalar daha yüksek risk altında olabilir.

Akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi ve pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularıyla birlikte öksürük, ateş ve dispne gibi akciğer belirtilerinin ortaya çıkması, akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) ön belirtileri olabilir.

Bu durumda, GRANOCYTE 34 tedavisi derhal kesilerek uygun tedaviye geçilmelidir.

Periferik Kök Hücre veya Kemik İliği Transplantasyonunda

Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda GRANOCYTE 34 tedavisi gören hastaların trombosit sayılarının, plasebo grubuna kıyasla daha düşük bulunması sebebiyle trombosit sayımlarına dikkat edilmesi gerekmektedir.

GRANOCYTE 34'ün, akut ve kronik greft-versus-host hastalığının insidansını ve şiddetini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir.

Sitotoksik kemoterapi sonrasında

Kemoterapiden önceki 24 saat ve kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 24 saat içinde GRANOCYTE 34 kullanımı önerilmemektedir (Bölüm 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"ne bakınız).

GRANOCYTE 34'ün, özellikle trombositler seri üzerinde kümülatif veya baskın olarak miyelotoksik etkileri bulunan antineoplastik ilaçlarla (nitrozüre, mitomisin) birlikte kullanılmasının güvenliliği bilinmemektedir. GRANOCYTE 34'ün uygulanması, bu ilaçların özellikle trombositler üzerindeki toksisitesini artırabilir.

Artırılmış Kemoterapi Dozlarına Bağlı Riskler

Yoğun kemoterapi alanında GRANOCYTE 34'ün güvenliliği ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. GRANOCYTE 34, kemoterapi kürleri arasındaki sürenin belirlenen limitlerin altına indirilmesi ve/veya kemoterapi dozlarının yükseltilmesi amacıyla kullanılmamalıdır. GRANOCYTE 34 ile yapılan bir faz II kemoterapi yoğunlaştırma çalışmasında, non-miyeloid toksisiteler sınırlayıcı faktör olmuştur.

Periferik Kan Progenitör Hücre Mobilizasyonunda Özel Önlemler

Mobilizasyon yönteminin seçimi

Aynı hasta popülasyonunda yapılan klinik çalışmalarda, GRANOCYTE 34'ün kemoterapi sonrasında kullanılmasının, tek başına kullanılmasına oranla, yine aynı laboratuvarında değerlendirilen periferik kan progenitör hücre (PBPC) mobilizasyonunu daha fazla artırdığı görülmüştür. Bununla birlikte, iki mobilizasyon yöntemi arasında seçim

yapılırken, her hasta için tedavinin genel hedefleri ile ilişkili olarak değerlendirme yapılmalıdır.

Daha önce radyoterapi ve/veya sitotoksik tedavinin uygulanmış olması

Daha önce yoğun miyelosupresif tedavi ve/veya radyoterapi uygulanmış olan hastalarda, periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu kabul edilebilir minimum düzeye ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺/kg) ulaşmayabilir ve bu nedenle kan hücreleri istenilen düzeye çıkamayabilir. Periferik kan progenitör hücre transplantasyon programı, hastanın tedavisinin erken dönemlerinde planlanmalı ve yüksek doz kemoterapi uygulanmadan önce mobilize olmuş periferik kan progenitör hücre sayısına özellikle dikkat edilmelidir. Hücre sayısı düşükse, periferik kan progenitör hücre transplantasyon programı, diğer tedavi şekilleriyle değiştirilmelidir.

Progenitör hücre sayılarının değerlendirilmesi

Laboratuvarlar arasında CD34⁺ hücre sayısının sitometrik analiz sonuçları değişkenlik gösterebildiğinden, progenitör hücre miktarının saptanma yöntemine dikkat edilmelidir. Elde edilecek minimum CD34⁺ hücre sayısı çok iyi tanımlanmamıştır. Yeterli hematolojik rekonstitüsyon elde edebilmek için minimum değer olarak önerilen $\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg, yayımlanmış deneyimlere dayanmaktadır. Elde edilen daha yüksek değerler ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) trombositler dahil, daha hızlı bir düzelme sağlarken, daha düşük değerlerdeki düzelme daha yavaş olmaktadır.

Sağlıklı donörlerde

Sağlıklı insanlar için doğrudan yararı bulunmayan bir prosedür olan periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu, sadece kemik iliği bağıışı gibi yasal sınırlar içinde uygulanmalıdır.

GRANOCYTE 34'ün 60 yaşın üstündeki donörlerdeki etkililiği ve güvenliliği araştırılmadığından, bu kişilerde bu amaçla kullanılması önerilmemektedir. Bazı lokal düzenlemeler olması ve çalışma olmaması nedeniyle minör donörler değerlendirilmemelidir.

Periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu prosedürü, kemik iliği bağıışı için bilinen klinik ve laboratuvar uygunluk kriterlerine, özellikle normal hematolojik değerlere sahip olan donörlerde uygulanmalıdır.

Çalışılan deneklerin %24'ünde belirgin lökositoz (lökosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$) gözlenmiştir. Çalışılan deneklerin %42'sinde afereze bağlı trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir. Lökoferezi takiben nadiren $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düşen değerler gözlenmiş olsa da, istenmeyen klinik etki meydana gelmemiş ve tüm vakalarda düzelme görülmüştür.

Lökoferez, bu nedenle, antikoagülan kullanan ya da hemostaz bozukluğu olduğu bilinen kişilerde uygulanmamalıdır. Birden fazla lökoferez yapılması gerekiyorsa, trombosit sayısı lökoferezden önce $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan donörlere özel dikkat gösterilmelidir.

Genel bir kural olarak, trombosit sayısı $75 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlara aferez uygulanmamalıdır.

Donörlerin seçiminde, venöz damar yolu gerekebileceği düşünülerek, mümkünse santral venöz kateter takılmasından kaçınılmalıdır.

Normal donörlere G-CSF uygulanması sonrasında, geçici sitogenetik modifikasyonlar gözlenmiştir. Bu değişikliklerin önemi bilinmemektedir.

Donörlerin uzun süreli güvenlilik takibi devam etmektedir. Ancak malign miyeloid bir klonla dönüşme riski göz ardı edilemez ve aferez merkezlerinin, uzun dönem güvenliliğinin izlenmesini sağlamak amacıyla en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimde normal donörlerde, pulmoner advers etkiler (hemoptizi, pulmoner hemoraji, akciğer infiltratları, dispne, ve hipoksi) bildirilmiştir. Şüphelenilen ya da teyit edilmiş pulmoner advers olaylar durumunda Granocyte tedavisinin kesilmesi değerlendirilmeli ve uygun tıbbi bakım uygulanmalıdır.

GRANOCYTE 34 ile mobilize edilmiş allojenik periferik kök hücre alıcısı hastalar artmış kronik GVH (Graft Versus Host) hastalığı riski altında olabilir ve greftin fonksiyonelliğine dair uzun süreli veriler sınırlıdır.

Diğer özel önlemler

Ağır karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, GRANOCYTE 34'ün etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Daha önce uygulanmış bulunan yoğun radyoterapi veya kemoterapi gibi nedenlere bağlı olarak miyeloid progenitör hücreleri ileri derecede azalmış bulunan hastalarda, nötrofil yanıtı bazen azalır. GRANOCYTE 34'ün bu durumdaki güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Granülosit kolonisi stimüle edici faktörlerin (G-CSF) uygulamasının ardından sağlıklı donörlerde veya hastalarda yaygın olarak ancak genellikle asemptomatik splenomegali vakaları ve çok seyrek olarak dalak ruptürü vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, fizik muayene ve ultrason gibi yöntemlerle dalak boyutları dikkatle izlenmelidir.

Batın sol üst kadranda veya omuz ucu ağrısı bildirildiğinde, dalak ruptürü olasılığı değerlendirilmelidir.

Orak hücre hastalığı veya orak hücre taşıyıcısı olan hastalarda, orak hücre krizi, potansiyel olarak lenograstim kullanımıyla ilgili olabilir. Bu nedenle, doktorlar orak hücre taşıyıcısı veya orak hücre hastalığı olanlarda GRANOCYTE'ı reçete ederken dikkatli olmalıdır.

GRANOCYTE 34 fenilalanin içermektedir. Fenilketonürisi olan hastalarda zararlı olabilir.

Kullanıma hazır şırınganın iğne ucu kapağı lateks kauçuk içerdiği için lateks duyarlılığı olanlarda ciddi alerjik reaksiyon görülebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hızlı bölünen miyeloid hücrelerin sitotoksik kemoterapiye duyarlılıkları nedeniyle, kemoterapi öncesi 24 saat ile kemoterapi bitiminden sonra da 24 saat içerisinde GRANOCYTE uygulanmamalıdır (Bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”ne bakınız).

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinler ile olası etkileşimleri klinik çalışmalarda henüz araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezlikli hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Lenograstimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılmış araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”ne bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

GRANOCYTE 34 kesin olarak gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Lenograstimin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda lenograstimin sütte geçip geçmediğini gösteren çalışma yapılmamıştır. GRANOCYTE 34 tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili çocuklarda, adölesanlarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Periferik Kök Hücre veya Kemik İliği Transplantasyonunda

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo uygulananlara kıyasla GRANOCYTE 34 uygulananlarda ortalama trombosit sayısı daha düşük bulunmuş, ancak bu durum kan kaybına bağlı istenmeyen etki insidansında artışa yol açmamış ve kemik iliği transplantasyonundan sonra son trombosit infüzyonunun yapıldığı güne kadar geçen gün sayısı, medyan değer açısından her iki grupta da benzer olmuştur (Bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”ne bakınız).

Periferik Kök Hücre veya Kemik İliği Transplantasyonunda ve kemoterapinin neden olduğu nötropenilerde

Klinik çalışmalarda, GRANOCYTE veya plasebo kullanan hastalarda en sık rapor edilen (%15) advers olayların benzer olduğu gözlenmiştir. Bu advers olaylar genelde, hazırlık rejiminde ve kemoterapi alan kanser hastalarında görülenlerdir. En sık bildirilen advers olaylar sepsis, enfeksiyon, alopesi, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, ürtiker ve ağız boşluğunun enfeksiyöz/enflamatuvar hastalıklarıdır.

Sağlıklı donörlerde periferik kan progenitör hücre mobilizasyonunda

Hafif ve orta şiddette geçici nitelikte en yaygın istenmeyen etkiler: ağrı, kemik ağrısı, sırt ağrısı, asteni, ateş, baş ağrısı ve bulantı, artmış ALAT; ASAT, kan alkalin fosfataz ve LDH.

Aferesiz ilişkili trombositopeni ve lökositöz çalışmaya dahil edilenlerin sırasıyla % 42 ve % 24’ünde görülmüştür.

Yaygın ama genel olarak asemptomatik splenomegali ve çok nadir olarak splenik ruptür bildirilmiştir. Çok nadir görülen Akut Respiratuvar Distres Sendromu da dahil olmak üzere dispne, hipoksi veya hemoptizi gibi nadir pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Lenograstim ilk subkütanöz uygulaması sonrasında çok nadiren anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

* Pazarlama sonrası yaşamı tehdit eden advers ilaç reaksiyonları:

Tedavi gecikirse hayati tehlikesi olan Kapiler Kaçış Sendromu, granülosit koloni-stimüle edici faktörlerin uygulanmasından sonra; en çok kemoterapi alan kanser hastalarında olmak üzere yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) sıklıkta bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4)

Klinik araştırmalar ve pazarlama sonrası izlem verilerinden elde edilmiş advers etki sıklıkları:

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).

Advers reaksiyonların özeti

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok yaygın: Lökositoz, trombositopeni

Yaygın: Dalak büyümesi

Çok seyrek: Dalak rüptürü*

*G-CSF uygulanan sağlıklı donörler ve hastalarda dalak rüptürü bildirilmiştir (Bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları önlemleri”ne bakınız).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon, anafilaktik řok

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı, asteni

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Kapiler kaçış sendromu¹

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Pulmoner ödem*, interstisyel pnömoni, pulmoner infiltratlar, pulmoner fibroz

* Solunum sistemiyle ilgili bazı vakalarda fatal olabilen solunum yetmezliği ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) geliřmiřtir.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı

Hepatobilyer bozukluklar

Çok yaygın: AST/ALT yükselmesi*, Alkale fosfataz yükselmesi

* AST ve/veya ALT düzeyinde geçici yükselmeler bildirilmiştir. Vakaların çoğunda, lenograstim tedavisi kesildikten sonra karaciğer fonksiyon bozukluklarında düzelme görölmüştür.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Çok seyrek: Kutanöz vaskülit, Sweet sendromu*, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, Lyell sendromu

* Sweet sendromu, eritema nodosum ve piyoderma gangrenosum genellikle nötrofilik dermatozlara yol açtığı bilinen hematolojik maligniteli hastalarda bildirilmiş olmakla birlikte, maligniteye bağlı olmayan nötrofenili hastalarda da görülmüştür.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozukları

Çok yaygın: Kemik ağrısı, sırt ağrısı

Yaygın: Ağrı*

* Ağrının ortaya çıkma riski lökosit sayısı yüksek olanlarda, özellikle lökosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olanlarda artmaktadır.

Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları

Yaygın: Enjeksiyon alanı reaksiyonları

Araştırmalar

Çok yaygın: LDH yükselmesi

1 Yaşamı tehdit edici kapiler kaçış sendromu pazarlama sonrası raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

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

GRANOCYTE 34 doz aşımının etkileri tam olarak bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3). GRANOCYTE 34 tedavisinin kesilmesi, genellikle kan dolaşımındaki nötrofillerin 1-2 gün içinde % 50 oranında azalmasını, 1 ila 7 gün içinde normal sınırlara dönmesiyle sonuçlanır. GRANOCYTE 34 için en yüksek doz olan günde 40 mikrogram/kg (5.12 milyon Uluslararası Ünite/kg/gün) ile tedavi edilen üç hastanın birinde, tedavinin beşinci gününde lökosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'ye ulaştığı görülmüştür. İnsanlarda, günde 40 mikrogram/kg'a kadar olan dozların kas - kemik ağırları dışında toksik yan etkileri gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

GRANOCYTE'ın farmakokinetiği doz ve zaman bağımlıdır.

Farmakoterapötik grubu: Sitokinler

ATC kodu: L03AA10

Lenograstim (rHuG-CSF) hücre farklılaşması ve büyümesini düzenleyen sitokinlerin biyolojik olarak aktif proteinler alt grubuna aittir.

rHuG-CSF'nin nötrofil öncül hücrelerini stimüle ettiği, periferik kanda CFU-S ve CFU-GM hücre sayısının artışıyla gösterilmiştir.

GRANOCYTE 34, uygulandıktan sonra 24 saat içinde periferik kandaki nötrofil sayısında belirgin bir artışa neden olur.

Nötrofil sayısındaki artış, 1-10 mikrogram/kg/gün doz aralığında kullanılan doza bağlıdır. Önerilen dozlarda, tekrarlanan uygulamalar nötrofil yanıtının artmasına yol açar. GRANOCYTE 34 'ün etkisiyle üretilen nötrofiller, normal kemotaktik ve fagositik fonksiyona sahiptirler.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri gibi, *in vitro* koşullarda G-CSF de insan endotel hücrelerini uyarıcı etki gösterir.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan ya da sitotoksik kemoterapi gören hastalarda lenograstim kullanılması, nütropenin ve buna bağlı komplikasyonların süresini önemli ölçüde kısaltır.

GRANOCYTE 34 'ün tek başına ya da kemoterapiden sonra kullanılması, hematopoetik öncü hücrelerin periferik kan dolaşımına geçmelerini sağlar. Bu otolog periferik kan progenitor hücreleri (PBPC) toplanarak, yüksek doz kemoterapi sonrasında kemik iliği transplantasyonuna ek olarak ya da onun yerine, infüzyon şeklinde hastaya uygulanabilir.

GRANOCYTE 34 ile sağlanan mobilizasyonla elde edilerek hastaya infüzyonla verilen periferik kan progenitor hücrelerinin hematopoezi tekrar başlattığı, otolog kemik iliği transplantasyonuna kıyasla, greftleme zamanını kısaltarak trombositlerin serbestleşmesi süresinde belirgin bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

861 hasta (n=411 \geq 55 yaş) ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü 3 çalışmadan elde edilen verilerin birleştirilmiş analizi; iyi sitogenetik sergileyen, yani t (8 ;21), t (15 ;17) ve inv (16) olan AML (akut miyeloid lösemi) haricinde, 55 yaş üstü ve *de novo* AML tanısı ile konvansiyonel kemoterapi alan hastalarda lenograstim uygulamasının yarar/risk profilinin olumlu olduğunu göstermiştir. Lenograstim uygulaması ile 55 yaş üstü hastalarda görülen yararlar, nötrofil sayısındaki düzelmenin hızlanması, enfeksiyon geçirmeyen hasta oranının artması, enfeksiyon süresinin kısalması, hastanede yatış süresinin kısalması ve intravenöz antibiyotik tedavi süresinin kısalmasıdır. Bununla birlikte, bu yararlı etkiler ağır ya da hayatı tehdit eden enfeksiyonların insidansında azalma ya da enfeksiyona bağlı mortalitede azalma sağlamamıştır.

De novo akut miyeloid lösemili 446 hastada yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, iyi sitogenetiğe sahip 99 hastalık alt grupta, sorunsuz geçen sağkalım süresinin

lenograstim kullanan hastalarda plasebo kullanan hastalara oranla anlamlı olarak daha az olduğu ve iyi sitogenetiğe sahip olmayan alt grubun verileriyle karşılaştırıldığında lenograstim kolunda genel sağkalım süresinin kısalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İlaç intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. GRANOCYTE 34'ün önerilen dozlarda mutlak biyoyararlanımı %30'dur.

Dağılım:

İntravenöz veya subkutan yoldan tekrarlanan doz uygulamalarında zirve serum konsantrasyonu dozla orantılıdır. Tekrarlanan uygulamalarda, her iki uygulama yolunda da ilaç birikimi olduğuna dair hiçbir bulgu elde edilememiştir. Önerilen dozlardaki çoklu subkutan uygulamalarda, zirve serum konsantrasyonu yaklaşık 100 pikogram/mL/kg'dır. Subkutan yoldan uygulandığında, dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg ve serumdaki ortalama kalış süresi yaklaşık 7 saattir.

Biyotransformasyon:

Kararlı denge durumunda, tekrarlanan subkutan uygulamalarda serum yarılanma süresi yaklaşık 3-4 saat, intravenöz uygulamalarda ise 1-1.5 saattir.

Eliminasyon:

rHuG-CSF'in plazma klirensi, tekrarlanan subkutan uygulamalarda 3 kat (50'den 150 ml/dakikaya) artar. %1'den azı idrarla değişmeden atılır. Metabolizasyon sonucunda peptidlere dönüştüğü düşünülmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

GRANOCYTE 34'ün farmakokinetiği doza ve zamana bağlıdır. Uygulanan doz ile serum konsantrasyonu ve nötrofil yanıtı ile serumda saptanan toplam lenograstim miktarı arasında doğrusal bir orantı vardır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Deney hayvanları üzerinde yapılan akut toksisite çalışmalarında (farelerde günde 1000 µg/kg'a varan dozlarda) ve subakut toksisite çalışmalarında (maymunlarda günde 100 µg/kg'a varan dozlarda), doz aşımı belirtilerinin şiddetli farmakolojik etkiler ile sınırlı olduğu ve geçici oldukları görülmüştür.

Tavşanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda GRANOCYTE 34'ün teratojenik etkisine dair bir kanıt rastlanmamıştır. Tavşanlarda embriyo kaybı insidansında artış gözlenmiş, ancak malformasyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Arjinin

Fenilalanin

Metiyonin

Mannitol (E421)

Polisorbat 20

Seyreltilmiş hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerde karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

Sulandırma veya seyreltmenin ardından hemen kullanılması önerilmektedir. Ancak, sulandırılmış/seyreltilmiş tıbbi ürünün 24 saat süreyle 2°C - 8°C'de (buzdolabında) stabilitesi gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin üstündeki sıcaklıklarda saklamayınız.

Dondurmayınız.

Sulandırılmış/seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (tip I butil kauçuk) tıpalı 263 mikrogram toz içeren flakon (tip I cam) + kullanıma hazır dolu enjektörde 1 mL çözücü (tip I cam) + 2 iğne ucu (19 G ve 26 G); tekli ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Muhtemel bir mikrobiyal kontaminasyonu riskine karşı, çözücü suyla önceden doldurulmuş enjektör tek kullanımlıktır.

Hazırlama talimatları

GRANOCYTE 34 flakonları tek kullanımlıktır.

GRANOCYTE 34 subkutan veya intravenöz uygulamadan hemen önce sulandırılmalıdır.

Sulandırılmış GRANOCYTE 34 çözeltisinin hazırlanması

Ambalajın içindeki 19G iğneyi ve kullanıma hazır GRANOCYTE 34 çözücüsünü içeren önceden doldurulmuş tek kullanımlık enjektörü kullanarak, kullanıma hazır dolu GRANOCYTE 34 çözücü enjektörünün içeriğini GRANOCYTE 34 flakonuna aseptik koşullarda aktarınız.

Toz tamamen çözünene kadar hafifçe sallayınız. Sert şekilde çalkalamayınız.

Sulandırılmış parenteral çözelti şeffaf ve partikül içermeyen bir görünüme sahiptir.

Sulandırılmış çözelti tercihen hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

Sulandırılmış/seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3. “Raf ömrü”ne bakınız.

Subkutan enjeksiyon için hazırlanması

Yukarıda açıklandığı şekilde sulandırılmış GRANOCYTE 34 çözeltisini hazırlayınız.

19G iğneyi ve enjektörü flakona saplanmış halde bırakarak flakonun içinden gerekli miktarda sulandırılmış çözeltiyi enjektöre çekiniz.

Sulandırma için kullandığınız iğneyi değiştiriniz ve yerine subkutan enjeksiyon için verilmiş olan 26G iğneyi takınız.

İlacı subkutan enjeksiyon ile derhal uygulayınız (Bölüm 4.2. “Pozoloji ve uygulama şekli”ne bakınız).

Intravenöz infüzyon için infüzyon çözeltisinin hazırlanması

İntravenöz kullanım için GRANOCYTE 34'ün sulandırıldıktan sonra seyreltilmesi gerekmektedir.

Yukarıda açıklandığı şekilde sulandırılmış GRANOCYTE 34 çözeltisini hazırlayınız.

İğneyi ve enjektörü flakona saplanmış halde bırakarak flakonun içinden gerekli miktarda sulandırılmış çözeltiyi enjektöre çekiniz.

Sulandırılmış GRANOCYTE 34 çözeltisini gerekli hacmi % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz içine enjekte ederek istenen konsantrasyona gelecek şekilde seyreltiniz.

IV yoldan uygulayınız (Bölüm 4.2. "Pozoloji ve uygulama şekli"ne bakınız).

GRANOCYTE 34 % 0.9 serum fizyolojik çözeltisi (polivinil klorür poşet veya cam şişe içinde) veya % 0.5 dekstroz çözeltisi (cam şişe içinde) içinde seyreltildiğinde sıklıkla kullanılan enjeksiyon uygulama setleri ile uyumludur.

GRANOCYTE 34 milyon Uluslararası Ünite/mL'nin 0.32 milyon Uluslararası Ünite/mL'den (2.5 mikrogram/mL) daha düşük konsantrasyon değerlerine ulaşacak şekilde seyreltilmesi önerilmemektedir. 1 flakon sulandırılmış GRANOCYTE 34 milyon Uluslararası Ünite/mL, 100 mL'den fazla hacimde seyreltilmemelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Caddesi Ali Kaya Sokak, No:5
34394 Levent – İstanbul
Tel: (0 212) 350 80 00
Faks: (0 212) 350 83 21

8. RUHSAT NUMARASI

Ruhsat no: 129/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: