

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZARZİO® 30 MU/0,5 mL enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör 0,5 mL'de 30 milyon ünite (30 MU = 300 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, non-glikolize rekombinant metiyonil insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü) içeren bir biyobenzerdir.

Filgrastim yüksek derecede saflaştırılmış non-glikolize bir protein olup 175 amino asit içerir. Filgrastim, *Escherichia coli* bakterisinin genetik olarak değiştirilmiş laboratuvar suşunda, granülosit koloni-uyarıcı faktör için bir gen eklenmesiyle üretilmiştir.

Yardımcı maddeler (0,5 mL başına):

Sorbitol: 25 mg

Sodyum hidroksit: pH ayarı için yeterli miktar içermektedir

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

Berrak, renksiz ila hafif sarımsı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

ZARZİO, kronik miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlar dışındaki malign hastalık nedeniyle sitotoksik kemoterapi gören hastalarda febril nötropeni oluşma sıklığının ve nötropeni süresinin azaltılmasında ve miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan uzun süreli ciddi nötropeni riskinin artmış olduğu düşünülen hastalarda nötropeni süresinin azaltılmasında ve klinik komplikasyonlarında endikedir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Periferik kan progenitor hücre (PKPH) mobilizasyonu

ZARZİO, allojeneik periferik kan progenitor hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan progenitor hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla veya kemik iliği baskılayıcı kemoterapiyi takip eden periferik kan progenitor hücre infüzyonu ile sağlanan hematopoetik iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik uygulamalar için endikedir.

Ciddi kronik nötropeni

Uzun dönem ZARZİO kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ olan ciddi

konjenital, siklik veya idiyopatik nötropenisi olan çocuk veya erişkin hastalarda, ciddi veya tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonlara bağlı olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir.

HIV enfeksiyonu

ZARZİO, ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için, kalıcı nötropenin (MNS $\leq 1,0 \times 10^9/L$) tedavisinde endikedir.

Akut miyeloid lösemi (AML)

ZARZİO, indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisi gören hastalarda nötropeni süresinin ve ilgili klinik sekelin azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ZARZİO tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematolojide deneyimli, gerekli diyagnostik donanımına sahip onkoloji merkezleriyle iş birliği halinde uygulanmalıdır. Mobilizasyon ve aferez prosedürleri bu sahada kabul edilebilen deneyime sahip ve de hematopoetik progenitor hücrelerin doğru olarak monitorize edilebildiği onkoloji-hematoloji merkezleriyle işbirliği içinde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Tavsiye edilen ZARZİO dozu 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk ZARZİO dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. ZARZİO günlük subkütan enjeksiyon ya da %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmiş halde 30 dakika süre ile verilen günlük intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/Seyreltme talimatları). Çoğu durumda subkütan yol tercih edilmektedir. Tek doz uygulaması çalışmasında, intravenöz uygulamanın etki süresini kısaltabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu bulgunun çoklu doz uygulaması ile olan klinik ilişkisi açık değildir. Uygulama yolu seçimi, bireysel klinik koşullara göre yapılmalıdır.

Günlük ZARZİO uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşıncaya kadar sürdürülmelidir. Solid tümörler, lenfomalar ve lenfoid lösemi için uygulanan yerleşik kemoterapi sonrasında, bu kriterleri karşılayacak tedavi süresinin, 14 güne kadar olması beklenir. Akut miyeloid lösemide indüksiyon ve konsolidasyon terapisi sonrasında, tedavi süresi, kullanılan sitotoksik kemoterapinin türüne, dozuna ve şemasına bağlı olarak, önemli oranda daha uzun (38 güne kadar) olabilir. Sitotoksik kemoterapi almakta olan hastalarda, ZARZİO tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, ZARZİO tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce ZARZİO tedavisinin erken kesilmemesi tavsiye edilir (Çocuklarda kullanım için Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı

ZARZİO'nun tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkütan infüzyon yoluyla verilen 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. ZARZİO, 20 mL %5'lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/Seyreltme talimatları).

ZARZİO'nun ilk dozu; sitotoksik kemoterapiden sonra 24 saatten önce verilmemelidir, kemik

iliği infüzyonundan en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Bu endikasyonlarda 28 günden daha uzun süreyle verilen ZARZİO'nun etkinlik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Nötrofil alt düzeyi geçildikten sonra, ZARZİO günlük dozu nötrofil cevabına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

Nötrofil Sayısı	ZARZİO Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün $> 1,0 \times 10^9/L$	0,5 MU/kg/gün'e düşürülmelidir.
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha $> 1,0 \times 10^9/L$ 'de kalırsa	ZARZİO uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $< 1,0 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü takdirde, ZARZİO dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	
MNS = mutlak nötrofil sayısı	

Periferik kan progenitor hücreleri'nin (PKPH) mobilizasyonu amaçlanan hastalarda kullanımı Miyelosupresif ya da miyeloablatif tedavi uygulanan ve bunu izleyerek kemik iliği nakli yapılsın ya da yapılmasın otolog PKPH nakli gerçekleştirilen hastalarda, PKPH'lerinin mobilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılır.

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen ZARZİO dozu 24 saat kesintisiz subkütan infüzyon ya da 5 ile 7 gün süreyle günlük tek doz subkütan enjeksiyon şeklinde 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. ZARZİO, infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/Seyreltme talimatları). Lökoferezin zamanlaması: 5. ve 6. günlerde bir ya da iki lökoferez sıklıkla yeterli olur. Diğer koşullarda, ek lökoferezlere gerek duyulabilir. ZARZİO uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen ZARZİO dozu, uygulamaya kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk günden başlayarak, hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilene ve nötrofil sayısı normal düzeye ulaşana kadar devam edilmek üzere günlük subkütan enjeksiyon şeklinde 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. Lökoferez, MNS $< 0,5 \times 10^9/L$ 'den $> 5,0 \times 10^9/L$ 'ye çıktığı dönem içinde uygulanmalıdır. Yaygın kemoterapi uygulanmamış hastalarda, genellikle bir lökoferez yeterli olmaktadır. Diğer durumlarda, ek lökoferez uygulamaları önerilmektedir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitor hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, ZARZİO ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkütan 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve 4×10^6 CD34⁺ hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için, gerekirse 6. güne kadar sürdürülmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitor hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda ZARZİO'nun 16 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

Ciddi kronik nütropenili hastalarda kullanımı

Konjenital nütropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek subkütan yolla verilen 1,2 MU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nütropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek subkütan yolla verilen 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür.

Doz ayarlaması

ZARZİO nütrofil sayısı $1,5 \times 10^9/L$ 'ye ulaşıncaya ve bu düzeyde tutuluncaya kadar subkütan enjeksiyonlar halinde her gün verilmelidir. Bu cevap elde edildikten sonra, bu düzeyin korunması için gereken en düşük etkili doz belirlenmelidir. Yeterli nütrofil sayısının korunabilmesi için uzun bir süre günlük enjeksiyonların sürdürülmesi gerekir. 1-2 haftalık tedaviden sonra, başlangıç dozu hastanın cevabına göre iki katına çıkarılabilir veya yarıya düşürülebilir. Bundan sonra doz, nütrofil sayısı $1,5 \times 10^9/L$ ile $10 \times 10^9/L$ arasında olacak şekilde, her 1-2 haftada bir, her hasta için bireysel olarak ayarlanabilir. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda, doz artırımını için daha hızlı bir şema izlenebilir.

Klinik deneylerde, tedaviye cevap veren hastaların %97'sinde ≤ 24 mikrogram/kg/gün düzeyindeki dozlarla tam bir cevap elde edilmiştir.

Ciddi kronik nütropenili hastalara 24 mikrogram/kg/gün'ü aşan dozlarda ZARZİO verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

(Çocuklarda kullanım için Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

HIV enfeksiyonu

Nütropenin düzeltilmesi

Önerilen ZARZİO başlangıç dozu, günlük subkütan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0,1 MU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nütrofil sayısına ($MNS > 2,0 \times 10^9/L$) ulaşıncaya kadar ve bu düzey sürdürülmek üzere, en fazla 0,4 MU (4 mikrogram)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

Klinik çalışmalarda, hastaların %90'dan fazlası bu dozlarda yanıt vermiştir ve nütropenin ortanca değeri olarak 2 gün içerisinde düzelmesi sağlanmıştır.

Az sayıda hastada (<%10) nütropenin düzelmesini sağlamak için, 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'e kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal nütrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nütropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nütrofil sayısını sürdürecekt en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkütan enjeksiyon yoluyla 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. $> 2,0 \times 10^9/L$ düzeyinde nütrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, $> 2,0 \times 10^9/L$ MNS düzeyini sürdürebilmek için, ortanca uygulama sıklığı haftada 3 gün olmak üzere, haftada 1 gün ile 7 gün arasında, 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda verilmesi gerekmiştir. $> 2,0 \times 10^9/L$ 'lik bir MNS düzeyinin korunması için, uzun dönem

uygulama gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyon veya subkütan enjeksiyon.

Ürünün uygulanması ile ilgili talimatlar:

- Şiddetli çalkalamadan kaçınınız.
- Kullanmadan önce çözelti görsel olarak incelenmelidir. Sadece partikülsüz, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.
- ZARZİO kullanıma hazır enjektör bir defalık kullanım içindir.

İğne koruyuculu kullanıma hazır enjektörün kullanımı:

İğne koruyucusu, iğne batması yaralanmalarını önlemek için enjeksiyon sonrası iğneyi kaplar. Bu enjektörün normal operasyonunu etkilemez. Tüm doz verilene ve piston daha fazla bastırılmayana kadar pistonu yavaşça ve dengeli olarak bastırın. Piston üzerinde basınç sağlarken, enjektörü hastadan çıkarın. Piston bırakıldığında iğne koruyucusu iğneyi kaplayacaktır.

Seyreltme talimatları:

ZARZİO, çökme (Presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (% 0,9 NaCl) içinde seyreltilmez.

Gerektiğinde, ZARZİO %5'lik glukoz içinde seyreltilebilir. 5 mikrogram/mL'den daha düşük konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

ZARZİO (15 mikrogram) 1,5 MU/mL'nin altında konsantrasyonlara seyreltilmişse, 2 mg/mL'lik son konsantrasyon elde edilecek şekilde insan serum albümini (HSA) ilave edilmelidir. Böylece, plastik yüzeylere adsorpsiyon önlenir.

Bu çözelti, 2°C-8°C sıcaklıkta 7 gün boyunca stabil kalabilir ancak bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle ilk 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Örnek: 20 mL'lik son enjeksiyon hacminde, 30 MU'dan (300 mikrogram) az toplam filgrastim dozları, % 20 insan albümin solüsyonunun (Ph. Eur.) 0,2 mL'si eklenerek verilmelidir. 0.2 MU (2 mikrogram)/mL'den daha düşük konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları ağır derecede bozulmuş hastalarda yürütülen ZARZİO çalışmalarında, bu ajanın normal bireylerdekine benzer bir farmakokinetik ve farmakodinamik profil gösterdiği ortaya konulmuştur.

Bu durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

ZARZİO'nun güvenlilik ve etkinliği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda

ZARZİO'nun güvenilirlik ve etkinliği, 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Uzun dönem ZARZİO kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ olan ciddi konjenital, siklik veya idiyopatik nötropenisi olan çocuklarda, ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonlara bağlı olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir (Bkz. 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Çocuklarda ciddi kronik nötropeni ve kanser tedavisi alanında kullanımı

Ciddi kronik nötropeni çalışmalarına katılan hastaların %65'i 18 yaşın altındadır. Hastaların çoğunun konjenital nötropeni olduğu bu yaş grubunda tedavinin etkili olduğu açıktır. Ciddi kronik nötropeni nedeniyle tedavi gören pediatrik hastalarda güvenilirlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri ZARZİO'nun sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkinliği ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

Pediatrik hastalardaki tavsiye edilen doz miyelosupresif sitotoksik kemoterapi gören yetişkinlerle aynıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ZARZİO'nun güvenilirlik ve etkinliği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

ZARZİO ile yapılan klinik deneyler az sayıda yaşlı hastayı da içermiş, ancak bu grup üzerinde özel araştırmalar yapılmamıştır. Bu nedenle kesin doz tavsiyesi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

E. coli kaynaklı proteinlere, filgrastim veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda ZARZİO kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Endikasyonlarda özel uyarı ve önlemler

Hipersensitivite

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda başlangıç veya sonraki tedavilerde görülen, anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere hipersensitivite bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı hipersensitivitesi olan hastalarda ZARZİO uygulaması sonlandırılmalıdır. Filgrastime veya pegfilgrastime hipersensitivite öyküsü olan hastalara ZARZİO uygulanmamalıdır.

Pulmoner advers reaksiyonlar

G-CSF uygulaması sonrasında, özellikle interstisyel akciğer hastalığı gibi pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Pulmoner infiltrasyon veya pnömoni hikayesi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir. Pulmoner infiltrasyona dair radyolojik belirtilerle birlikte gösteren öksürük, ateş ve dispne gibi pulmoner belirtilerin ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonların

bozulması akut solunum sıkıntısı sendromunun (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) ön belirtileri olabilir. ZARZİO tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Glomerülonefrit

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

Kapiller Kaçış Sendromu

Granülosit koloni uyarıcı faktör uygulamasından sonra, tedavisi gecikirse hayatı tehdit edici olabilen kapiller kaçış sendromu (KKS) bildirilmiştir ve hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterizedir. KKS semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği, standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Splenomegali ve Dalak Rüptürü

Filgrastim uygulamasını takiben hastalarda ve normal donörlerde genellikle asemptomatik olan splenomegali ve dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür. Dolayısıyla, dalak boyutu dikkatlice izlenmelidir (örn. klinik muayene, ultrason). Sol üst abdominal ve/veya omuz ucu ağrısı bildiren donörler ve/veya hastalar dalak rüptürü açısından değerlendirilmelidir. filgrastim dozunun azaltılmasının ciddi kronik nötropeni olan hastalarda dalak büyümesinin progresyonunu yavaşlattığı veya durdurduğu bildirilmiş ve hastaların %3'ünde splenektomi gerekmiştir.

Malign Hücre Gelişmesi

Granülosit koloni-uyarıcı faktör miyeloid hücrelerin gelişmesini *in vitro* artırabilir ve bazı non-miyeloid hücrelerde de *in vitro* benzer etkiler görülebilir.

Miyelodisplastik Sendrom veya Kronik Miyeloid Lösemi

Filgrastim'in miyelodisplastik sendromda veya kronik miyeloid lösemide etkililiği ve güvenliliği tespit edilmemiştir. Filgrastim bu durumlarda endike değildir. Kronik miyeloid lösemnin blast transformasyonunun tanısını akut miyeloid lösemiden ayırt etmek için özel dikkat gösterilmelidir.

Akut Myeloid Lösemi

Sekonder AML hastalarında güvenlilik ve etkililik verilerinin kısıtlı olması nedeniyle, filgrastim dikkatle uygulanmalıdır. 55 yaşından küçük ve sitogenetik profili iyi (t(8;21), t(15;17), ve inv(16)) olan yeni AML hastalarında, filgrastim uygulamasının güvenlilik ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Trombositopeni

Filgrastim kullanan hastalarda trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı, özellikle filgrastim tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni gelişen (trombosit

sayısı $< 100 \times 10^9/l$) ve ciddi kronik nötropeni olan hastalarda filgrastim dozunun azaltılması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Lökositoz

0,3 MIU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda filgrastim alan kanser hastalarının %5'inden daha azında $100 \times 10^9/L$ veya daha yüksek lökosit sayısı görülmüştür. Bu lökosit sayısına bağlanabilecek direkt bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, ciddi lökositoz riski göz önünde bulundurularak, filgrastim tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, filgrastim tedavisi derhal kesilmelidir. Lökosit sayısının $> 70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde PKPH mobilizasyonu için uygulanan filgrastim tedavisi kesilmeli veya dozu azaltılmalıdır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Filgrastime karşı antikor oluşum oranları genel olarak düşüktür. Antikor bağlanması, tüm biyolojiklerde beklendiği şekilde meydana gelmektedir, ancak halihazırda nötralize edici aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

Eşzamanlı hastalıklarla ilişkili özel uyarılar ve önlemler

Orak hücreli anemi taşıyıcılığında ve orak hücreli anemi hastalığında özel önlemler

Orak hücreli anemi taşıyıcılığı veya orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda filgrastim kullanımı ile bazı vakalarda ölümcül olan orak hücre krizleri bildirilmiştir. Hekimler, orak hücreli anemi taşıyıcısı veya orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda filgrastim reçete ederken dikkatli olmalıdır.

Osteoporoz

Altı aydan fazla filgrastim tedavisi gören ve altta yatan osteoporotik kemik hastalıkları olan hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

Kanser hastalarında özel önlemler

ZARZİO sitotoksik kemoterapi dozunu bilinen dozaj rejimlerinin ötesine artırmakta kullanılmamalıdır.

Yüksek doz kemoterapi ile ilgili riskler

Hastalar yüksek doz kemoterapötikler ile tedavi edilirken çok dikkatli olunmalıdır, çünkü tümör iyileşmesinin bu tedavi ile arttığı tespit edilmemiştir ve yoğunlaştırılmış dozlarda kemoterapötik ilaçlar kardiyak, pulmoner, nörolojik ve dermatolojik etkiler dahil toksisite artışına yol açabilir. Kullanılan spesifik kemoterapi ajanlarının kısa ürün bilgileri dikkate alınmalıdır.

Kemoterapinin eritrositler ve trombositler üzerindeki etkisi

Tek başına filgrastim ile tedavi, mielosüpresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeni gelişmesini önlemez. Yüksek dozda kemoterapi alma riskinden dolayı (örneğin, ürün bilgilerinde belirtilen ilacın tam dozu), hasta daha büyük anemi ve trombositopeni riski altında

olabilir. Trombosit sayısının ve hematokritin düzenli izlenmesi tavsiye edilir. Ciddi trombositopeniye neden oldukları bilinen ve tek başına veya kombine edilerek kullanılan kemoterapötik maddeler verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

Filgrastim ile mobilize edilen PKPH'lerin kullanımı, mielosüpresif ya da miyeloablatif kemoterapiyi takiben gelişen trombositopeninin derinliğinde ve süresinde azalma sağlamıştır.

Diğer özel önlemler

Filgrastim'in miyeloid progenitör hücrelerin önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. Filgrastim, nötrofil sayısını artırıcı etki gösterirken, esas olarak nötrofil prekürsörleri üzerine etki eder. Bu nedenle, prekürsörleri azalmış olan hastalarda nötrofil cevabı düşebilir (Yoğun radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilenler veya tümörle kemik iliği infiltre edilenler gibi).

Yüksek doz kemoterapi ve ardından nakil uygulanan bazı vakalarda veno-oklüzif hastalık ve sıvı hacmi bozukluklarını içeren vasküler hastalıklar bildirilmiştir.

Allojeneik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda Graft versus host hastalığı (GvDH) ve ölüm bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Büyüme faktörü tedavisine bağlı kemik iliğinin artan hematopoetik aktivitesi, geçici pozitif kemik görüntü değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu, kemik görüntü sonuçları yorumlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

G-CSF uygulamasından sonra sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında aortit bildirilmiştir. Maruz kalınan semptomlar ateş, karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı ve inflamatuvar belirteçlerde yükselmeyi (örn. C-reaktif proteini ve beyaz kan hücresi sayımı) içermiştir. Çoğu olguda aortit CT taraması ile teşhis edilmiş ve genellikle G-CSF'in kesilmesinden sonra düzelmiştir. (bkz. Bölüm 4.8).

PKPH mobilizasyonu amaçlanan hastalarda özel önlemler

Mobilizasyon

Önerilen iki mobilizasyon yöntemini (Tek başına ya da kemik iliğini baskılayıcı kemoterapi ile kombine ZARZİO) aynı hasta grubu üzerinde karşılaştıran herhangi bir prospektif randomize çalışma yürütülmemiştir. Gerek hastalar arasında, gerek CD34⁺ hücrelerinin laboratuvar tahlil sonuçları arasındaki değişkenlik düzeyi, çalışmalar arasında bir karşılaştırma yapmanın güçlüğünü ortaya koymaktadır. Bu nedenle uygun bir yöntem önermek zordur. Mobilizasyon yönteminin seçiminde, her hasta için bireysel olarak yürütülen tedavinin amaçlarıyla paralel bir yaklaşım sağlanmalıdır.

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

Daha önce yoğun mielosüpresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2,0 \times 10^6/\text{CD34}^+$ hücre/kg) sağlamaya ya da trombosit artışını aynı düzeyde hızlandırmaya yetecek seviyede PKPH mobilizasyonu gerçekleşmeyebilir.

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik progenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve progenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve karboplatin gibi ilaçların progenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması, tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da BCNU ile

ZARZİO'nun birlikte uygulanmasının, progenitör mobilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir hastaya PKPH nakli düşünülüyorsa, kök hücre mobilizasyonunun tedavinin erken dönemlerinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu gibi hastalarda, yüksek doz kemoterapi uygulamasına geçilmeden önce dolaşımdaki progenitör sayısına özellikle dikkat edilmelidir. Eğer harekete geçirilen progenitör sayısı, yukarıda verilen ölçüm kriterlerine göre yetersizse, progenitör desteği sağlanmasını gerektirmeyen alternatif tedavi şekilleri düşünülmelidir.

Progenitör hücre miktarının ölçülmesi

ZARZİO tedavisi uygulanan hastalarda progenitör hücre sayısının ölçülmesi aşamasında, kullanılan kantitatif yöntemle özen gösterilmelidir. CD34⁺ hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yöntemle özgü değişkenlikler içermektedir ve başka laboratuvarlarda yürütülen çalışmalara dayanarak önerilen rakamlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İstatistiksel analiz, infüzyon yoluyla geri verilen CD34⁺ hücrelerinin sayısı ile yüksek doz kemoterapiyi takiben trombosit sayısında görülen artış hızı arasındaki bağıntının, karmaşık ancak sürekli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Minimum artışın $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg olması önerisi, yeterli düzeyde hematolojik yeniden yapılanma sağladığı görülen yayınlara dayanmaktadır. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamakta gibi görünmektedir.

PKPH mobilizasyonu amaçlanan normal donörlerde özel önlemler

PKPH mobilizasyonu, sağlıklı donörlerde doğrudan bir klinik yarar sağlamaz ve yalnızca allojeneik kök hücre transplantasyonu amaçlandığında düşünülmelidir.

PKPH mobilizasyonu yalnızca, kök hücresi bağıışı için normal klinik ve laboratuvar elverişlilik kriterlerine sahip donörlerde, hematolojik değerler ve enfeksiyöz hastalık konularına özel bir dikkat gösterilerek düşünülmelidir.

16 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde normal donörlerde ZARZİO'nun güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

İncelenen kişilerin %35'inde, filgrastim uygulaması ve lökoferezden sonra geçici trombositopeni (Trombositler $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir. Bunların arasında, trombositlerin $< 50 \times 10^9/L$ olduğu iki olgu bildirilmiş ve bu durum lökoferez yöntemine bağlanmıştır.

Eğer birden fazla lökoferez gerekiyorsa, lökoferez öncesinde trombositleri $< 100 \times 10^9/L$ olan donörlere özel bir dikkat gösterilmelidir; genel olarak, eğer trombositler $< 75 \times 10^9/L$ ise aferez uygulanmamalıdır.

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

PKPH mobilizasyonu amacıyla G-CSF'ler alan donörler, hematolojik göstergeler normale dönünceye kadar izlenmelidirler.

Normal donörlerde G-CSF kullanılmasının ardından, geçici sitogenetik modifikasyonlar

gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin anlamlılığı bilinmemektedir. Yine de, malign miyeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemez. Uzun dönem güvenliliğin izlenmesini sağlamak amacıyla aferez merkezinin en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

ZARZİO ile mobilize edilmiş allojeneik PKPH alıcılarında özel önlemler

Güncel veriler, allojeneik PKPH grefti ve alıcı arasındaki immünolojik etkileşimlerin, kemik iliği transplantasyonu ile kıyaslandığında, akut ve kronik GvHD riskindeki artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında özel önlemler

ZARZİO şiddetli konjenital nötropenisi olan ve lösemi gelişen veya lösemi gelişimine dair bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kan hücresi sayımları

Hücre sayısının yakından izlenmesini gerektiren, anemi ve miyeloid progenitör hücrelerin sayısında geçici artışlar gibi başka kan hücresi değişiklikleri meydana gelebilir.

Lösemi veya miyelodisplastik sendroma dönüşüm

Ciddi kronik nötropenilere tanı koyulurken, aplastik anemi, miyelodisplazi ve miyeloid lösemi gibi diğer hematolojik hastalıklardan ayırım yapılması için özel bir dikkat gösterilmelidir. Tam kan sayımları, trombosit sayısı ve kemik iliği morfolojisi ile karyotip değerlendirilmesi tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır.

ZARZİO ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıklıkta (yaklaşık %3) miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropenisi olan hastalarda gözlenmiştir. MDS ve lösemi bu hastalığın doğal komplikasyonlarıdır ve ZARZİO tedavisi ile ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık %12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir. Hastalarda morfolojik ve sitogenetik kemik iliği incelemelerinin düzenli aralıklarla (yaklaşık olarak her 12 ayda bir kez) yapılması tavsiye edilir.

Diğer özel önlemler

Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır.

Hematüri yaygındır ve proteinüri hastaların küçük bir bölümünde meydana gelmiştir. Bu olayın izlenmesi amacıyla düzenli idrar incelemeleri yapılmalıdır.

Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

ZARZİO tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında, mutlak nötrofil sayısı (MNS) yakından izlenmelidir. Bazı hastalar ZARZİO'nun başlangıç dozuna çok hızla yanıt verebilirler ve nötrofil sayıları önemli oranda artabilir. ZARZİO uygulamasının ilk 2-3 gününde MNS'nin her

gün ölçülmesi önerilmektedir. Daha sonrasında, ilk iki hafta için en az haftada iki kez ve sonraki idame tedavisi süresince ise haftada bir ya da iki haftada bir MNS ölçümü yapılması önerilir. 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda aralıklı ZARZİO uygulaması sırasında, hastanın MNS düzeylerinde zaman içinde geniş dalgalanmalar ortaya çıkabilir. Hastanın en düşük ya da alt MNS düzeylerini belirleyebilmek için, MNS ölçümü yapılacak kan örneklerinin, planlanmış ZARZİO uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına ZARZİO ile tedavi, miyelosüpresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiye düzeltmez. ZARZİO tedavisi ile birlikte, bu ilaçların daha yüksek dozlarda veya daha çok sayıda alınması olasılığı sonucunda, hastada trombositopeni ve anemi gelişme riski daha yüksek olabilir. Kan sayımlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (yukarı bakınız).

Miyelosüpresyona yol açan enfeksiyonlar ve maligniteler

Nötropeni, kemik iliğini infiltre eden *Mycobacterium avium* kompleks gibi fırsatçı enfeksiyonlar ya da lenfoma gibi malignitelere bağlı olabilir. Kemik iliğini infiltre edici enfeksiyonlar ya da malignitesi olduğu bilinen hastalarda nötropeni tedavisi için, ZARZİO uygulamasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. ZARZİO'nun kemik iliğini infiltre eden enfeksiyon ya da maligniteye bağlı nötropeni üzerindeki etkileri, tam olarak belirlenmemiştir.

Tüm hastalar

Latekse duyarlı bireyler:

Bu önceden doldurulmuş şırınganın çıkartılabilen iğne kapağı doğal bir kauçuk lateks türevidir. Çıkartılabilen iğne kapağında şimdiye kadar herhangi bir doğal kauçuk lateks tespit edilmemiştir. Bununla birlikte önceden doldurulmuş şırınga içerisindeki enjeksiyonluk Zarzio çözeltisinin kullanımı latekse duyarlı bireylerde çalışılmamıştır ve bu nedenle tamamen dışlanamayan aşırı duyarlılık reaksiyonları için potansiyel bir risk bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler

ZARZİO sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bebekler ve küçük çocuklarda (2 yaş altı) henüz kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) teşhis edilemeyebilir. İntravenöz yoldan uygulanan ilaçlar (sorbitol / fruktoz içeren) hayatı tehdit edici olabilir ve ezici bir klinik ihtiyaç olmadığı ve alternatif bulunmadığı sürece bu popülasyonda kontrendike olması gerekir.

Bu tıbbi ürün uygulanmadan önce her hastadan HFI semptomlarıyla ilgili detaylı öykü alınmalıdır.

ZARZİO her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin (G-CFS) takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünlerin ticari isimlerinin ve seri numaralarının hasta dosyasına açık olarak kaydedilmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosüpresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen ZARZİO'nun güvenlilik ve etkinliği belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosüpresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, ZARZİO'nun, sitotoksik kemoterapiden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. ZARZİO ile 5-florourasilin birlikte uygulandığı az sayıdaki hastanın ön bulgularına göre nötropenin ağırlığı artabilir.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşimleri henüz klinik deneylerde araştırılmamıştır.

Lityumun nötrofil salınımını artırması nedeniyle, ZARZİO'nun etkisini potansiyalize etme olasılığı vardır. Her ne kadar bu etkileşme tam olarak araştırılmamış ise de, böyle bir etkileşmenin zararlı olduğu yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır.

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 bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Filgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ZARZİO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ZARZİO'nun gebe kadınlarda güvenliliği ortaya koyulmamıştır. Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır. Klinik maruziyetin yüksek katlarında ve maternal toksisite varlığında tavşanlarda embriyo kayıp insidansında artış gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

ZARZİO'nun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ZARZİO emziren kadınlara tavsiye edilmez.

Filgrastim ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğan/bebeklere olan risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ZARZİO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ZARZİO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda ZARZİO'nun teratojenik olduğuna dair kanıt yoktur. Tavşanlarda embriyo kaybında artış insidansı gözlenmiştir ancak malformasyon görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZARZİO araç ve makine kullanma becerisini hafif düzeyde etkileyebilir. ZARZİO uygulamasından sonra sersemlik hissi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlik profilinin özeti

ZARZİO tedavisi sırasında meydana gelebilecek en ciddi advers reaksiyonlar aşağıdakileri içerir: anafilaktik reaksiyon, ciddi pulmoner advers olaylar (interstisyel pnömoni ve ARDS dahil), kapiller kaçış sendromu, şiddetli splenomegali/dalak rüptürü, ciddi kronik nötropeni hastalarında miyelodisplastik sendroma veya lösemiye ilerleme, allojeneik kemik iliği veya periferik kan progenitör hücre nakli alan hastalarda GvDH ve orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda orak hücre krizleri.

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar pireksi, kas iskelet ağrısı (kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, ekstremitte ağrısı, kas iskelet ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içeren), anemi, kusma ve bulantı olmuştur. Kanser hastalarındaki klinik çalışmalarda kas-iskelet ağrısı hastaların %10'unda hafif veya orta, ve %3'ünde şiddetli derecede olmuştur.

b. Advers reaksiyonlarının tablo halinde özeti

Aşağıdaki veri tablolarında klinik çalışmalardan ve spontane bildirimlerde bildirilen advers reaksiyonlar yer almaktadır. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur.

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).

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	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 ($< 1/10.000$)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis, Bronşit, Üst solunum yolu enfeksiyonu, İdrar yolu enfeksiyonu			

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni Anemi	Splenomegali Hemoglobin düzeylerinde düşüş ^e	Lökositoz ^a	Dalak rüptürü ^a Kriz ile orak hücreli anemi	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite İlaca aşırı duyarlılık ^a Graft versus host hastalığı ^b	Anafilaktik reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştahta azalma ^a Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi Kan ürik asit artışı	Kan glukoz düzeylerinde düşüş Psödoguta (Kondrokalsinoz Pirofosfat) Sıvı hacmi bozuklukları	
Psikiyatrik hastalıklar		Insomnia			
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ^a	Sersemlik Hipoestezi Parestezi			
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon Hipotansiyon	Veno-oklüzif hastalık ^d	Kapiller kaçış sendromu ^a Aortit	

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Hemoptiz ^e Orofarenjal ağrı ^a Öksürük ^a Dispne Epitaksis	Akut respiratuar distres sendromu ^a Solunum yetmezliği ^a Pulmoner ödem ^a Pulmoner kanama İnterstisyel akciğer hastalığı ^a Akciğer infiltrasyonu ^a Hipoksi		
Gastrointestinal hastalıklar	İshal ^a Kusma ^a Bulantı ^a	Oral ağrı Kabızlık ^e			
Hepatobiliyer hastalıklar		Hepatomegali Kan alkalen fosfataz artışı	Aspartat aminotransferaz artışı Gamma-glutamil transferazda artış		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi ^a	Döküntü ^a Eritem	Makulopapuler döküntü	Kutanöz vaskülit ^a Sweets sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı ^c	Kas spazmları	Osteoporoz	Kemik dansitesinde azalma Romatoid artrit alevlenmesi	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri Hematüri	Proteinüri	Glomerülonefrit İdrar anormalliği	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk ^a Mukoza enflamasyonu ^a Pireksi	Göğüs ağrısı ^a Ağrı ^a Asteni ^a Bitkinlik ^e Periferik Ödem ^e	Enjeksiyon yerinde reaksiyon		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		Transfüzyon reaksiyonu ^e			

^a Bölüm c'ye (Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı) bakınız

^b Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (Bölüm c'ye bakınız)

^c Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir

^d Kemik iliği naklinden veya PKPH sonrası hastalarda pazarlama sonrası dönemde gözlenen vakalar

^e Plaseboya kıyasla NEUPOGEN alan hastalarda daha sık bildirilen ve altta yatan malign hastalık veya sitotoksik kemoterapi sekeli ile ilişkilendirilen advers olaylar

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hipersensitivite

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde anafilaksi, döküntü, ürtiker, anjiyoödem, dispne ve hipotansiyon gibi alerjik tipte reaksiyonlar ile ilgili semptomlar tedavinin başlangıcında veya devamında bildirilmiştir. Genelde bildirimler i.v. uygulama sonrasında daha fazladır. Bazı vakalarda ilacın tekrar verilmesi ile semptomlar tekrarlamıştır; bu da nedensel bir ilişkiyi düşündürmektedir. Ciddi alerjik reaksiyon yaşayan hastalarda filgrastim tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Pulmoner advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde, bazı vakalarda ölümcül olabilen solunum yetmezliği ya da akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem ve akciğer infiltrasyonu dahil pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Splenomegali ve Dalak rüptürü

Filgrastim uygulamasını takiben splenomegali ve dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Dalak rüptürünün bazı vakaları ölümcüldür (bkz. Bölüm 4.4).

Kapiller kaçış sendromu

Granülosit koloni-uyarıcı faktör kullanımı ile kapiller kaçış sendromu hastalığı vakaları bildirilmiştir. Bunlar genellikle ileri malign hastalıkları bulunan, sepsis geçiren, birden çok kemoterapi ilacı alan veya aferez uygulanan hastalarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kutanöz vaskülit

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda kutanöz vaskülit bildirilmiştir. Filgrastim alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda, ciddi kronik

nötropeni hastalarının %2'sinde kutanöz vaskülit bildirilmiştir.

Lökositoz

Lökositoz (BKH > 50 x 10⁹/L) donörlerin %41'inde gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde geçici trombositopeni (Trombosit sayısı < 100 x 10⁹/L) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sweet sendromu

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) bildirilmiştir.

Psödogut (Kondrokalsinoz Pirofosfat)

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut (kondrokalsinoz pirofosfat) bildirilmiştir.

GvDH

Allojenik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

d. Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler filgrastimin güvenliliği ve etkililiğinin sitotoksik kemoterapi alan erişkinler ve çocuklarda benzer olduğunu göstermektedir ve bu da filgrastim farmakokinetiklerinde yaşla ilişkili farklılıklar olmadığını göstermiştir. Tutarlı olarak bildirilen tek advers etki kas-iskelet ağrısıdır, bu da erişkin popülasyondaki deneyimden farklı değildir.

Pediyatrik kişilerde filgrastim kullanımını daha ayrıntılı değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

e. Diğer özel popülasyonlar

Geriyatrik kullanım

Sitotoksik kemoterapi alan 65 yaş üzerindeki kişiler daha genç erişkinler (18 yaş üzeri) ile karşılaştırıldığında güvenlilik ve etkinlikte genel farklılıklar gözlenmemiştir ve klinik deneyimde yaşlı ve genç erişkin hastalar arasında yanıt farkı tanımlanmamıştır. Diğer onaylı ZARZİO endikasyonları için, geriyatrik kişilerde filgrastim kullanımını değerlendirmek için yeterli veri yoktur.

Pediyatrik ciddi kronik nötropeni hastaları

Kronik filgrastim tedavisi alan ciddi kronik nötropenili pediyatrik hastalarda kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz vakaları bildirilmiştir.

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 tedavisi

ZARZİO'nun doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir. ZARZİO tedavisinin kesilmesi halinde, genelde, dolaşımdaki nötrofil sayısı 1-2 gün içinde %50 oranında düşer ve 1-7 günde normal seviyelere döner.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünostimülanlar, koloni uyarıcı faktörler
ATC kodu: L03AA02

Etki mekanizması

ZARZİO biyobenzer bir tıbbi üründür.

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü, kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren ZARZİO, periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında filgrastim dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan bazılarında tedaviye başlamadan önce eozinofili veya bazofili mevcuttur.

Tavsiye edilen dozlarda nötrofil sayısındaki artış doza bağımlıdır. Filgrastime cevap olarak insan vücudu tarafından üretilen nötrofiller, kemotaktik ve fagositik işlevlere yönelik testlerle gösterildiği gibi, normal veya artmış işleve sahiptir. Filgrastim tedavisinin kesilmesinden sonra, dolaşımdaki nötrofil sayısı 1-2 gün içinde %50 oranında azalır ve 1-7 gün içinde normal seviyelere gelir.

Filgrastim ile tedavi, sitotoksik kemoterapi ya da miyeloablatif tedavi sonrası kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda oluşan nötropeni ve febril nötropenin insidans, şiddet ve süresini belirgin olarak azaltır ve sonuç olarak yalnızca sitotoksik kemoterapi alan hastalara kıyasla daha az hastane başvurusu, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az antibiyotik kullanımını gerektirir.

Filgrastim ile tedavi, akut miyeloid lösemi için yapılan indüksiyon kemoterapisini izleyen febril nötropenin süresini, antibiyotik kullanımını ve hastanede kalış süresini belirgin olarak azaltır. Ancak, bu durumda ateş ve tespit edilen enfeksiyonların sıklığında bir azalma olmamıştır.

Tek başına ya da kemoterapi sonrası filgrastim kullanımı, hematopoetik progenitör hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan otolog periferik kan progenitör hücreleri (PKPH) toplanarak, yüksek doz sitotoksik tedavi sonrasında, kemik iliği nakli yerine ya da kemik iliği nakline ek olarak infüzyonla verilebilir. PKPH infüzyonu, hemorajik komplikasyonların gelişme riskinin süresini ve trombosit transfüzyon ihtiyacını azaltarak hematopoetik iyileşmeyi hızlandırır.

Filgrastim ile harekete geçirilmiş allojeneik periferik kan progenitör hücrelerinin uygulandığı alıcılar, anlamlı olarak daha hızlı bir hematolojik iyileşme süreci geçirmişlerdir; bu durum, allojeneik kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında, destek gerektirmeyen trombosit iyileşme süresinin anlamlı ölçüde kısalmasıyla sonuçlanmıştır.

Ciddi kronik nötropenisi (ciddi konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve idiyopatik nötropeni) olan çocuk ve erişkin hastalarda filgrastim kullanılması, periferik kandaki mutlak nötrofil sayısında uzun süre devam eden bir artışa yol açar; enfeksiyonlar ve buna bağlı olaylarda

azalma görülür.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda filgrastim kullanımı, normal nötrofil sayılarının kalıcı olmasını sağlayarak, antiviral ve/veya diğer miyelosupresif ilaçların planlanmış doz uygulamalarının yapılabilmesine imkan verir. Filgrastim ile tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda, HIV replikasyonunun arttığı yönünde herhangi bir kanıt yoktur.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ile olduğu gibi, G-CSF insan endotel hücreleri üzerinde, *in vitro* ortamda uyarıcı özellik göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek 0,5 MU/kg (5 µg/kg) dozunun subkütan uygulamasına ardından maksimum serum konsantrasyonlarına t_{maks} 4,5 ± 0,9 saatte (ortalama ± standart sapma) ulaşılmıştır.

Dağılım:

Kanda dağılım hacmi yaklaşık 150 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Filgrastimin tek subkütan dozlarının ardından ortalama serum eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 2,7 saat (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) ile 5,7 saat (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) arasında değişmektedir ve dozlamadan 7 gün sonra sırasıyla 8,5 ile 14 saate uzamıştır.

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, eliminasyon yarılanma ömürleri karşılaştırılabilir olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İster intravenöz, ister subkütan yolla verilmiş olsun, filgrastim dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif lineer bir bağlantı vardır. Tavsiye edilen dozların subkütan yolla verilmesinden sonra, serum konsantrasyonları 8-16 saat süreyle 10 ng/mL'nin üzerinde kalır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan filgrastim çalışmaları, ilacın bu hastalarda sağlıklı bireyler ile benzer farmakokinetik ve farmakodinamik profil sergilediğini göstermiştir. Bu koşullarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Sağlıklı bireylere ve kreatin klerensi 30-60 mL/dak olan bireylere kıyasla, ESRD'li hastalarda filgrastime yüksek sistemik maruziyete doğru bir eğilim gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Kemoterapi sonrasında pediyatrik hastalardaki filgrastim farmakokinetiğinin, vücut ağırlığına göre normalize edilen, aynı dozları alan yetişkinlerdeki ile benzer olması, filgrastim farmakokinetiğinde yaşla ilişkili farklılık olmadığını göstermektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik (65 yaşından büyük) hastalarda farmakokinetik veriler mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenisite:

Filgrastimin karsinojenik potansiyeli ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İlaç metabolize edici bir enzim sisteminin varlığında veya yokluğunda, filgrastim bakteriyel gen mutasyonlarını indüklemeye başarısız olmuştur. Bazı malign hücrelerin, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir. Filgrastimin herhangi bir tümör tipi için büyüme faktörü olarak rol alabileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

Filgrastimin 500 mikrogram/kg'a kadar olan dozlarında, erkek veya dişi sıçanlarda fertilitite veya gestasyon üzerinde gözlenen bir etkisi olmamıştır.

Teratojenisite:

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda filgrastimin teratojenik olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Tavşanlarda embriyo kaybı sıklığında artış gözlenmiştir ancak malformasyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glutamik asit

Sorbitol (E420)

Polisorbat 80

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ZARZİO, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse ZARZİO %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilir.

ZARZİO %5'lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmediğinde cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir. Ancak %5'lik glukoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, ZARZİO cam ve PVC, poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Seyreltilmiş ZARZİO çözeltileri hazırlandıktan sonra 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Fiziksel ve kimyasal stabilitesi 24 saat için gösterilmiştir. Ancak mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.
Işıktan korumak için orijinal dış ambalajında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş ZARZİO çözeltilerinin saklama koşulu için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ZARZİO 30 MU kullanıma hazır enjektör, 0,5 mL, 1 veya 5 enjektör

İğne koruyuculu, sabit iğneli, renksiz, 1 mL'lik uzun hidrolitik sınıf I cam enjektör haznesi, iğneyi kaplayan sert iğne kılıfı ve flurotec kaplı bromobütil tıpa.

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

Kullanıma hazır enjektörü şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

Kullanımdan önce çözeltinin berraklığı gözden geçirilmeli, berrak olmayan, partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

ZARZİO kullanıma hazır enjektör bir defalık kullanım içindir.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

2020/258

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ