

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPOGEN 48 MU/0,5 mL enjeksiyona hazır şırınga.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir enjeksiyona hazır şırınga 0,5 mL'de 48 milyon ünite (48 MU = 480 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, non-glikozile rekombinant metiyonil insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü) içerir.

Filgrastim yüksek derecede saflaştırılmış non-glikozile 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: Her 1 mL çözelti, 0,295 mg sodyum asetat*, 25 mg sorbitol ve yeterli miktarda sodyum hidroksit (pH ayarı için) içerir.

* Sodyum asetat glasiyel asetik asidin sodyum hidroksit ile titre edilmesiyle oluşmuştur.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona hazır şırınga, 0,5 mL.
Partikülsüz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

NEUPOGEN, 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. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Periferik kan progenitor hücre (PKPH) mobilizasyonu.

NEUPOGEN, 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 NEUPOGEN kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ olan ciddi konjenital, siklik veya idiyopatik nötropeni 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

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

Akut miyeloid lösemi (AML)

NEUPOGEN, indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisi gören hastalarda nötropeni süresinin ve ilgili klinik sekinin azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

NEUPOGEN tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematolojide deneyimli, gerekli diyagnostik donanıma sahip onkoloji merkezleriyle işbirliği 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

Pozoloji

Tavsiye edilen NEUPOGEN dozu 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk NEUPOGEN dozu, sitotoksik kemoterapiden en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Randomize klinik araştırmalarda, 230 mikrogram/m²/gün (4,0 ila 8,4 mikrogram/kg/gün) subkutan doz kullanılmıştır.

Günlük NEUPOGEN uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmaya 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, NEUPOGEN tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, NEUPOGEN tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce NEUPOGEN tedavisinin erken kesilmemesi tavsiye edilir. (Çocuklarda kullanım için Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Uygulama şekli

NEUPOGEN, günlük subkutan enjeksiyon veya 30 dakikadan fazla sürede %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilmiş olarak günlük intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir (Bkz. Bölüm 6.6). Çoğu vakada subkutan yol tercih edilir. Tek doz uygulamasıyla ilgili bir çalışmada, intravenöz dozlamamanın etki süresini kısaltabileceğine dair kanıt bulunmuştur. Bu bulgunun, çoklu doz uygulaması ile klinik ilişkisi net değildir. Uygulama yolunun seçimi bireysel klinik koşullara bağlı olmalıdır.

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı

Pozoloji

NEUPOGEN'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür.

NEUPOGEN'in ilk dozu; sitotoksik kemoterapiden en az 24 saat sonra ve kemik iliği infüzyonundan en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Bu endikasyonlarda 28 günden daha uzun süreyle verilen NEUPOGEN'in etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

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

MNS = mutlak nötrofil sayısı

Uygulama şekli

NEUPOGEN, 30 dakikalık veya 24 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde veya 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün 24 saat aralıksız subkutan infüzyonla verilebilir. NEUPOGEN, 20 mL %5 glukoz çözeltisinde seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6).

Otolog PKPH transplantasyonunu takiben miyelosupresif ya da miyeloablatif tedavi uygulanacak hastalarda PKPH'lerin mobilizasyonu için

Pozoloji

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen NEUPOGEN dozu 5 ile 7 gün süreyle 1,0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. Lökoferezin zamanlaması: 5. ve 6. günlerde bir ya da iki lökoferez sıklıkla yeterli olur. Diğer koşullarda, ek lökoferezlere gerek duyulabilir. NEUPOGEN uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen NEUPOGEN dozu, uygulamaya kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk günden başlayarak, hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilene ve nötrofil sayısı normal düzeye ulaşana kadar devam edilmek üzere 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.

Uygulama şekli

PKPH mobilizasyonu için NEUPOGEN tek başına kullanıldığında:

NEUPOGEN, 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da subkutan enjeksiyon şeklinde verilebilir. NEUPOGEN, infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6).

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için NEUPOGEN:
NEUPOGEN subkutan enjeksiyon şeklinde verilebilir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Pozoloji

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, NEUPOGEN ardarda 4 ile 5 gün süreyle 1,0 MU (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.

Uygulama şekli

NEUPOGEN subkutan enjeksiyon şeklinde verilebilir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda NEUPOGEN'in 16 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Ciddi kronik nötropenili (CKN) hastalarda kullanımı

Pozoloji

Konjenital nötropeni

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

İdiyopatik veya siklik nötropeni

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

Doz ayarlaması

NEUPOGEN nötrofil sayısı $1,5 \times 10^9/L$ 'ye ulaşıncaya ve bu düzeyde tutuluncaya kadar subkutan enjeksiyonlar halinde hergün verilmelidir. Bu cevap elde edildikten sonra, bu düzeyin korunması için gereken en düşük etkili doz belirlenmelidir. Yeterli nötrofil 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, nötrofil 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 artırımı 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 nötropenili hastalara 24 mikrogram/kg/gün'ü aşan dozlarda NEUPOGEN verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

Uygulama şekli

Konjenital, idiyopatik veya siklik nötropeni: NEUPOGEN subkütan enjeksiyon şeklinde verilebilir.

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

HIV enfeksiyonu

Pozoloji

Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen NEUPOGEN başlangıç dozu, 0,1 MU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nötrofil 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 nötropenin ortanca değeri olarak 2 gün içerisinde düzelmesi sağlanmıştır.

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

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelmeye elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecekteki en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. $> 2,0 \times 10^9/L$ düzeyinde nötrofil 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

Nötropenin düzeltilmesi veya normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi: NEUPOGEN günlük subkütan enjeksiyon yoluyla verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Bu durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Ciddi kronik nötropeni hastalarında
Yenidoğanlarda güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

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 pediyatrik hastalarda güvenilirlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediyatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri NEUPOGEN'in sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkililiğinin ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik hastalardaki tavsiye edilen doz, miyelosupresif sitotoksik kemoterapi gören yetişkinlerle aynıdır.

Geriatrik popülasyon:

NEUPOGEN 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 NEUPOGEN kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NEUPOGEN sitotoksik kemoterapi dozunu bilinen dozaj rejimlerinin ötesine artırmakta kullanılmamalıdır.

NEUPOGEN lösemi gelişen veya lösemi başlangıcına dair kanıt olan şiddetli konjenital nötropeni hastalarında kullanılmamalıdır.

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

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

Malign hücre gelişmesi

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

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

Sekonder AML hastalarında güvenlilik ve etkililik verilerinin kısıtlı olması nedeniyle, NEUPOGEN dikkatle uygulanmalıdır.

55 yaşından küçük ve sitogenetik profili iyi (t(8;21), t(15;17), ve inv(16)) olan yeni AML hastalarında, NEUPOGEN uygulamasının güvenlilik ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Diğer özel önlemler

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

G-CSF uygulaması sonrasında pulmoner advers etkiler, özellikle de interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir. Akciğer infiltratları veya pnömoni hikayesi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir. Bazı olgularda, fatal olabilen solunum yetmezliği ya da erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel pnömoni, pulmoner ödem ve pulmoner infiltratlar dahil seyrek pulmoner advers etkiler bildirilmiştir. Öksürük, ateş gibi pulmoner belirtilerin başlangıcı ve dispne ile birlikte pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularının ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonda bozulma, ARDS ön işaretleri olabilir. NEUPOGEN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Granülosit koloni uyarıcı faktör uygulamasından sonra kapiler 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).

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

Kanser hastalarında özel önlemler

Filgrastim uygulamasını takiben yaygın olmayan splenomegali ve dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları fataldir. Sol üst abdominal ve/veya omuz ucu ağrısı bildiren filgrastim alan bireyler dalak büyümesi veya dalak rüptürü açısından değerlendirilmelidir.

Lökositoz

0,3 MU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda NEUPOGEN alan hastaların %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, NEUPOGEN tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, NEUPOGEN tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan lökosit sayısının $> 70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde PKPH mobilizasyonu için uygulanan NEUPOGEN tedavisi kesilmeli veya dozu azaltılmalıdır.

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.

Tek başına NEUPOGEN 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.

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

Diğer özel önlemler

NEUPOGEN'in miyeloid progenitör hücrelerin önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. NEUPOGEN, 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.

PKPH mobilizasyonu amaçlanan hastalarda özel önlemler

Mobilizasyon

Önerilen iki mobilizasyon yöntemini (Tek başına ya da kemik iliğini baskılayıcı kemoterapi ile kombine NEUPOGEN) 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 güçlüğüne 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 miyelosüpresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2,0 \times 10^6$ /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 karmustin (BCNU) ile NEUPOGEN'in 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

NEUPOGEN 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 sağlandığı 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 NEUPOGEN'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

NEUPOGEN alan hastalarda trombositopeni çok yaygın olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, trombosit sayısı yakından takip edilmelidir.

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.

Antikoagülan tedavi almakta olan veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

Eğer lökosit sayıları $70 \times 10^9/L$ düzeyini aşarsa, NEUPOGEN uygulaması durdurulmalı ya da dozu azaltılmalıdır.

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 anlamı bilinmemektedir. Yine de, malign miyeloid bir klon 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.

Hem sağlıklı donörlerde (ve hastalarda) granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin (G-CSF) uygulanmasından sonra, yaygın ancak genellikle asemptomatik dalak büyümesi ve yaygın olmayan dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür. Dolayısıyla dalak boyu dikkatli izlenmelidir (ör., klinik inceleme, ultrason). Donörlerde ve/veya hastalarda sol üst abdominal ağrı ve omuz başı ağrısı görüldüğünde vakalar dalak rüptürü tanısı düşünülmelidir.

Normal donörlerde dispne yaygın ve diğer pulmoner advers olaylar (hemoptiz, pulmoner kanama, akciğer infiltratları ve hipoksi) yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir. Şüphelenilen veya teyit edilmiş pulmoner advers olaylar halinde, NEUPOGEN tedavisinin kesilmesi düşünülmeli ve gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

NEUPOGEN 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

Kan hücreleri sayımları

NEUPOGEN kullanan hastalarda yaygın olarak trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı, özellikle NEUPOGEN tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşen hastalarda NEUPOGEN dozunun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

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

Lösemi veya miyelodisplastik sendroma dönüşüm

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

NEUPOGEN 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 NEUPOGEN 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.

Filgrastim uygulamasını takiben splenomegali vakaları çok yaygın ve dalak rüptürü vakaları yaygın şekilde bildirilmiştir. Sol üst abdominal ve/veya omuz ucu ağrısı bildiren filgrastim alan bireyler dalak büyümesi veya dalak rüptürü açısından değerlendirilmelidir.

Splenomegali, doğrudan doğruya NEUPOGEN tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, hastaların yüzde otuz birinin (%31) palpabl splenomegalisi olduğu saptanmıştır. Radyografik olarak saptanan dalaktaki hacim artışı, NEUPOGEN tedavisinin ilk döneminde ortaya çıkar ve daha sonra belirli bir düzeyde sabit kalır. Dozu azaltmanın, splenomegalinin ilerlemesini yavaşlattığı veya durdurduğu görülmüş, hastaların %3'ünde ise splenektomi yapılması

gerekmiştir. Dalağın boyutları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Batın palpasyonu, dalak büyümesinin ortaya koyulması için yeterli bir yöntemdir.

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

Yenidoğanda ve otoimmün nötropeni olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Filgrastim uygulamasını takiben splenomegali vakaları yaygın şekilde bildirilmiştir. Sol üst abdominal ve/veya omuz ucu ağrısı bildiren filgrastim alan bireyler dalak büyümesi veya dalak rüptürü açısından değerlendirilmelidir.

Kan sayımları

NEUPOGEN tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında, mutlak nötrofil sayısı (MNS) yakından izlenmelidir. Bazı hastalar NEUPOGEN'in başlangıç dozuna çok hızla yanıt verebilirler ve nötrofil sayıları önemli oranda artabilir. NEUPOGEN uygulamasının ilk 2-3 gününde MNS'nın 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 NEUPOGEN uygulaması sırasında, hastanın MNS düzeylerinde zaman içinde geniş dalgalanmalar ortaya çıkabilir. Hastanın en düşük (çukur) ya da alt MNS düzeylerini belirleyebilmek için, MNS ölçümü yapılacak kan örneklerinin, planlanmış NEUPOGEN uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına NEUPOGEN ile tedavi, miyelosüpresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiyi düzeltmez. NEUPOGEN 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, NEUPOGEN uygulamasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. NEUPOGEN'in kemik iliğini infiltre eden enfeksiyon ya da maligniteye bağlı nötropeni üzerindeki etkileri tam olarak belirlenmemiştir.

Orak hücreli anemi taşıyıcılığında ve orak hücreli anemi hastalığında özel önlemler

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

Tüm hastalar

NEUPOGEN sorbitol (E420) içerir. Nadir kalımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NEUPOGEN her 0,96 mg/mL doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez” olarak kabul edilebilir.

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

Granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin (G-CSF) izlenebilirliğini geliştirmek için, uygulanan ürünlerin ticari isimlerinin hasta dosyasına açık olarak kaydedilmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosüpresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen NEUPOGEN'in güvenlilik ve etkililiği kesin olarak belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosüpresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, NEUPOGEN'in, sitotoksik kemoterapiden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. NEUPOGEN ile 5-floro-urasilin birlikte uygulandığı az sayıdaki hastadan elde edilen ön bulgulara göre nötropenin ağırlığı artabilir.

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

Lityumun nötrofil salıverilmesini artırması nedeniyle, NEUPOGEN'in 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

Filgrastim'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Tavşanlarda klinik maruziyetin yüksek katsayılarında ve maternal toksisite varlığında embriyo kaybı insidansında artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır.

NEUPOGEN gebelik döneminde tavsiye edilmemektedir.

Eğer hasta Neupogen tedavisi almakta iken hamile kalırsa olası risklere ilişkin bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Filgrastim/metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğana/infanta bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NEUPOGEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Filgrastim, erkek veya dişi sıçanlarda üreyebilirlik performansını veya fertilitéyi etkilememiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine olan etkilere dair çalışma yapılmamıştır.

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).

a. Güvenlilik profilinin özeti

Kanser hastalarındaki klinik çalışmalarda en yaygın istenmeyen etki hastaların %10'unda hafif veya orta, ve %3'ünde şiddetli olan kas-iskelet ağrısıdır.

Graft versus Host Hastalığı (GvHD) da bildirilmiştir (bakınız aşağıdaki c bölümü).

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonunda en yaygın bildirilen istenmeyen etki kas-iskelet ağrısıdır. Donörlerde filgrastim uygulaması sonrasında lökositöz ve trombositopeni gözlenmiştir ve donörlerde lökoferez de gözlenmiştir. Dalak büyümesi ve dalak rüptürü da bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında, NEUPOGEN ile ilişkilendirilebilen en yaygın istenmeyen etkiler kemik ağrısı, genel kas-iskelet ağrısı ve dalak büyümesidir. NEUPOGEN

ile tedavi edilen konjenital nötropeni hastalarında miyelodisplastik sendromlar (MDS) veya lösemi gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tedavinin gecikmesi durumunda hayati tehlike oluşturabilen kapiler kaçış sendromu hastalığı, granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin uygulanmasından sonra, kemoterapi alan kanser hastalarında ve PKPH mobilizasyonu amaçlanan sağlıklı donörlerde yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) şekilde bildirilmiştir; Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8'deki alt bölüm C.

HIV hastalarındaki klinik çalışmalarda, NEUPOGEN uygulaması ile ilgili olduğu kabul edilen istenmeyen etkiler kas-iskelet ağrısı, kemik ağrısı ve miyaljidir.

b. Advers reaksiyonların 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. Veriler, kanser hastaları, normal donörlerde PKPH mobilizasyonu, ciddi kronik nötropeni hastaları ve HIV hastaları için ayrı olarak, bu popülasyonlardaki farklı advers reaksiyonları yansıtacak şekilde sunulmaktadır.

Kanser hastaları

| 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 ($< 1/10.000$) |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | | Dalak rüptürü ^a Splenomegali ^{a,e} Orak hücre krizi ^a | | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | İlaca aşırı duyarlılık ^a | Graft versus host hastalığı ^b | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Kan ürik asit artışı Kan laktat dehidrojenaz artışı İştahta azalma ^a | | Psödogut ^a | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı ^a | | | | |
| Vasküler bozukluklar | | Hipotansiyon | Veno-oklüzif hastalık ^d Sıvı hacmi bozuklukları Kapiler kaçış sendromu ^a | | |

| MedDRA sistem organ sınıfı | Advers reaksiyonlar | | | | |
|--|--|-----------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------|
| | Çok yaygın (≥ 1/10) | Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10) | Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100) | Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) | Çok seyrek (< 1/10.000) |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Orofarengeal ağrı ^a Öksürük ^a Dispne | Hemoptizi | Akut respiratuar distres sendromu ^a Solunum yetmezliği ^a Pulmoner ödem ^a İnterstisyel akciğer hastalığı ^a Akciğer infiltrasyonu ^a Pulmoner kanama | | |
| Gastrointestinal hastalıklar | İshal ^a Kusma ^a Kabızlık ^a Bulantrı ^a | | | | |
| Hepatobilyer hastalıklar | Gamma-glutamil transferazda artış Kan alkalen fosfataz artışı | | | | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Döküntü ^a Alopesi ^a | | Sweets sendromu Kutanöz vaskülit ^a | | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Kas-kemik ağrısı ^c | | Romatoid artrit in alevlenmesi | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | Disüri | İdrar anormalliği Glomerülonefrit | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni ^a Yorgunluk ^a Mukoza enflamasyonu ^a Ağrı ^a | Göğüs ağrısı ^a | | | |

^a Bölüm c'ye bakınız.

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

^c kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, 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 klinik çalışma döneminde gözlenen vakalar

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

| MedDRA sistem organ sınıfı | Advers reaksiyonlar | | | | |
|---|---|--------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|
| | Çok yaygın (≥ 1/10) | Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10) | Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100) | Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) | Çok seyrek (< 1/10.000) |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Trombositopeni ^a Lökositoz ^a | Splenomegali ^a | Dalak rüptürü ^a Orak hücre krizi ^a | | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | | Anafilaktik reaksiyon | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | Kan laktat dehidrojenaz artışı | Hiperürisemi (kan ürik asit artışı) | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı | | | | |
| Vasküler bozukluklar | | | Kapiler kaçış sendromu hastalığı ^a | | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | Dispne | Pulmoner kanama Hemoptizi Akciğer infiltrasyonu Hipoksi | | |
| Hepatobilyer hastalıklar | | Kan alkalen fosfataz artışı | Aspartat aminotransferaz da artış | | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Kas-kemik ağrısı ^b | | Romatoid artrit kötüleşme | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | | Glomerülonefrit | | |

^a Bölüm c'ye bakınız.

^b kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

Ciddi kronik nötropeni hastaları

| MedDRA sistem organ sınıfı | Advers reaksiyonlar | | | | |
|--|--|---|--|---|----------------------------|
| | Çok yaygın (≥ 1/10) | Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10) | Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100) | Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) | Çok seyrek (< 1/10.000) |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Splenomegali ^a Anemi | Dalak rüptürü ^a Trombositopeni ^a | Orak hücre krizi ^a | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Hiperürisemi (kan ürik asit artışı) Kan glukoz azalışı Kan laktat dehidrojenaz artışı | | | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı | | | | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Epistaksis | | | | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Diyare | | | | |
| Hepatobiliyer hastalıklar | Karaciğer büyümesi Kan alkalin fosfataz artışı | | | | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Döküntü | Kutanöz vaskülit Alopesi | | | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Kas-kemik ağrısı ^b Atralji | Osteoporoz | | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | Hematüri Glomerülonefrit | Proteinüri | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | Enjeksiyon yerinde reaksiyon | | | |

^a Bölüm c'ye bakınız.

^b kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

HIV hastaları

| MedDRA sistem organ sınıfı | Advers reaksiyonlar | | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|--|
| | Çok yaygın (≥ 1/10) | Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10) | Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100) | Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) | Çok seyrek (< 1/10.000) | Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | Splenomegali ^a | Orak hücre krizi ^a | | | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Kas-kemik ağrısı ^b | | | | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | | | | | Glomerülonefrit |

^a Bölüm c'ye bakınız.

^b kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Granülosit koloni-uyarıcı faktör kullanımı ile pazarlama sonrası dönemde kapiler 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).

Kanser hastaları

Randomize, plasebo kontrollü klinik araştırmalarda, NEUPOGEN'in, sitotoksik kemoterapiye bağlı istenmeyen etkilerin sıklığını artırmadığı saptanmıştır. NEUPOGEN/kemoterapi ve plasebo/kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda eşit sıklıkta görülen istenmeyen etkiler arasında bulantı ve kusma, alopesi, ishal, yorgunluk, anoreksi (iştahta azalma), mukozal enflamasyon, baş ağrısı, öksürük, döküntü, göğüs ağrısı, asteni, farengolarenks ağrısı (orofarenks ağrısı) ve kabızlık bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde NEUPOGEN ile tedavi edilen hastalarda kutanöz vaskülit bildirilmiştir. NEUPOGEN alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir. Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şeklinde olduğu tahmin edilmektedir.

Pazarlama sonrası dönemde Sweet sendromu (akut febril dermatoz) bildirilmiştir. Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şeklinde olduğu tahmin edilmektedir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde, bazı vakalarda fatal olabilen (Bkz. Bölüm 4.4) solunum yetmezliği ya da akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem ve akciğer infiltrasyonu dahil pulmoner advers etkiler bildirilmiştir.

Filgrastim uygulamasını takiben splenomegali ve dalak rüptürü vakaları yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir. Dalak rüptürünün bazı vakaları fataldir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 NEUPOGEN tedavisi kesilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde orak hücreli anemi taşıyıcısı veya orak hücreli anemi hastalığı olan hastalarda izole orak hücre krizleri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şekilde olduğu tahmin edilmektedir.

NEUPOGEN ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut bildirilmiştir. Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şekilde olduğu tahmin edilmektedir.

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

Hem sağlıklı donörlerde hem de hastalarda filgrastim uygulanmasından sonra, yaygın ancak genellikle asemptomatik splenomegali ve yaygın olmayan dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Dalak rüptürünün bazı vakaları fataldir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Pulmoner advers olaylar (hemoptizi, pulmoner kanama, akciğer infiltrasyonu, dispne ve hipoksi) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Artrit semptomlarında alevlenmeler, yaygın olmayan şekilde gözlenmiştir.

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).

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Görülen yan etkiler arasında, az sayıda vakada ilerleyici olabilen splenomegali, dalak rüptürü ve trombositopeni vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

Olasılıkla NEUPOGEN tedavisi ile ilgili olan ve tipik olarak CKN hastalarının %2'sinden daha azında görülen istenmeyen etkiler, enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar, baş ağrısı, karaciğer büyümesi, artralji, alopesi, osteoporoz ve döküntüdür.

Uzun süreli kullanım sırasında CKN hastalarının %2'sinde kutanöz vaskülit bildirilmiştir.

HIV hastalarında

Hastaların %3'ten azında splenomegalinin NEUPOGEN tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bütün olgularda bu durum, fiziksel muayenede hafif ya da orta derecedir ve selim bir klinik seyir izlemiştir; hiçbir hastaya hipersplenizm tanısı konulmamış ve hiçbir hastada splenektomi yapılmamıştır. Splenomegalinin HIV enfeksiyonlu hastalarda yaygın bir bulgu olması ve AIDS hastalarının çoğunda değişen derecelerde bulunması nedeniyle, NEUPOGEN tedavisi ile ilişkisi net değildir (Bkz. Bölüm 4.4).

d. Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler NEUPOGEN'in güvenliliğinin 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 olay kas-iskelet ağrısıdır, bu da erişkin popülasyondaki deneyimden farklı değildir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik kullanım

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

Pediyatrik ciddi kronik nötropeni hastaları

Kronik NEUPOGEN tedavisi alan ciddi kronik nötropenili pediyatrik hastalarda kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz vakaları bildirilmiştir. Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olduğu tahmin edilmektedir.

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

NEUPOGEN'in doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir. NEUPOGEN 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: Hematopoietik büyüme faktörü (Sitokinler)
ATC kodu: L03AA02

Etki Mekanizması

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü (hG-CSF), kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren NEUPOGEN, 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 da minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan bazılarında tedaviye başlamadan önce eozinofili veya bazofili mevcuttur.

Tavsiye edilen dozlarda nötrofil sayısındaki artış doza bağlıdır. Filgrastim'e 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'in, sitotoksik kemoterapi alan hastalarda kullanımı, nötropeninin ve febril nötropeninin insidansında, şiddetinde ve süresinde anlamlı azalmalara yol açar. Filgrastim tedavisi, akut miyelojen lösemi için indüksiyon kemoterapisi veya kemik iliği transplantasyonu takiben miyeloablatif tedavi sonrası febril nöropati, antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış süresini anlamlı ölçüde azaltır. Ateş ve dokümanite edilmiş enfeksiyonların insidansı her iki durumda da azalmamıştır. Miyeloablatif tedavi sonrası kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda ateşin süresi azalmamıştır. Sonuç olarak yalnızca sitotoksik kemoterapi alan hastalara kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az antibiyotik kullanımını gerektirir.

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.

Akut lösemisi olan hastalarda, allojenik kemik iliği naklinden sonra granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımını değerlendiren bir retrospektif Avrupa çalışmasında G-CSF uygulandığında, GvHD, tedavi ilişkili mortalite (TRM) ve mortalite riskinde bir artış gösterilmiştir. Akut ve kronik miyelojen lösemili hastalarda yapılan ayrı bir retrospektif uluslararası çalışmada, GvHD, TRM ve mortalite riski üzerinde bir etki görülmemiştir. Dokuz prospektif randomize çalışma, 8 retrospektif çalışma ve 1 vaka kontrollü çalışma dahil olmak

üzere yapılan bir allojenik nakil çalışması meta-analizinde, akut GvHD, kronik GvHD veya erken tedavi ilişkili mortalite riskleri üzerinde bir etki tespit edilmemiştir.

Kemik İliği Naklinden sonra G-CSF ile Tedaviyi Takiben GvHD ve TRM Rölatif Riski (%95 GA)

| Yayın | Çalışma Dönemi | N | Akut Evre II-IV GvHD | Kronik GvHD | TRM |
|--|------------------------|----------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Meta-Analiz (2003) | 1986-2001 ^a | 1198 | 1.08 (0.87, 1.33) | 1.02 (0.82, 1.26) | 0.70 (0.38, 1.31) |
| Avrupa Retrospektif Çalışması (2004) | 1992-2002 ^b | 1789 | 1.33 (1.08, 1.64) | 1.29 (1.02, 1.61) | 1.73 (1.30, 2.32) |
| Uluslararası Retrospektif Çalışma (2006) | 1995-2000 ^b | 2110 | 1.11 (0.86, 1.42) | 1.10 (0.86, 1.39) | 1.26 (0.95, 1.67) |

^aAnalizler, bu dönem boyunca kemik iliği naklini içeren çalışmaları içermektedir, bazı çalışmalarda GM-CSF kullanılmıştır

^bAnalizler, bu dönem boyunca kemik iliği nakli olan hastaları içermektedir

Filgrastim'in normal donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için kullanılması

Normal donörlerde, 4 ila 5 ardışık gün boyunca subkutan olarak 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulama, iki lökoferez sonrasında donörlerin çoğunluğunda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ hücreler/kg birey vücut ağırlığı şeklinde bir örnek alınmasını sağlamıştır.

Ciddi kronik nötropeni (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 korunmasını 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:

Subkutan uygulama sonrasında, filgrastim hızla absorbe olur ve uygulama sonrasında 2-8 saat içinde doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Subkutan uygulama sonrasında filgrastimin mutlak biyoyararlanımının, 375 mikrogram doz için %62 ve 750 mikrogram doz için %72 olması beklenir.

Dağılım:

Uygulama yolundan bağımsız olarak filgrastimin dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif doğrusal korelasyon vardır. Kanda dağılım hacmi yaklaşık 150 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, karşılaştırılabilir eliminasyon yarılanma ömürleri genel olarak 2-4 saat arasında olmuştur. İster intravenöz, ister subkutan yoldan verilmiş olsun, filgrastim klerensinin birinci derece farmakokinetiği izlediği gözlenmiştir. Filgrastimin ortalama serum eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3.5 saat, klerensi ise yaklaşık 0.6 mL/dak/kg'dır.

Uygulamanın sonlandırılmasını takiben, filgrastim konsantrasyonları 24 saat içerisinde endojen konsantrasyonlara düşer. Filgrastimin serum konsantrasyonlarındaki azalma, sağlıklı bireylerde ve kemoterapi öncesi kanserli olgularda yapılan çoklu dozlama ile kanıtlanmaktadır. Filgrastim kleresindeki bu artma doza bağlıdır ve artışın büyüklüğü, alıcılardaki nötrofilinin derecesiyle yakından ilişkili görünür. Bu durum, nötrofil aracılı klerensin genişlemiş nötrofil havuzu tarafından artırılması ile tutarlı gözükmektedir.

Kemoterapi sonrasında filgrastim alan bireylerde, plato serum konsantrasyonları hematopoetik iyileşmenin başlamasına dek korunur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İster intravenöz, ister subkutan yolla verilmiş olsun, filgrastim dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif lineer bir bağlantı vardır. Tavsiye edilen dozların subkutan 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 güvenlilik 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.

Filgrastim 1 yıla varan sürede, beklenen farmakolojik etkilere atfedilebilir olan, lökosit artışları, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstramedüller granülopoezis ve dalak büyümesi gibi değişiklikleri ortaya çıkaracak şekilde tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında incelenmiştir. Bu değişikliklerin tümü tedavinin kesilmesinden sonra tersine dönmüştür.

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

Filgrastimin prenatal gelişim üzerindeki etkileri sıçanlarda ve tavşanlarda çalışılmıştır. Filgrastimin organogenez döneminde tavşanlara intravenöz (80 mikrogram/kg/gün) uygulanması maternal olarak toksiktir ve spontan aborsiyon, implantasyon sonrası kayıp artışları ve ortalama canlı atık boyutu ve fetal ağırlık azalmaları gözlenmiştir.

Teratojenisite:

NEUPOGEN'e benzer bir başka filgrastim ürünü için rapor edilen verilere göre, 5 mikrogram/kg/gün klinik dozuyla tedavi edilen hastalarda gözlenen maruziyetin yaklaşık 50-90 katı bir sistemik maruziyete tekabül eden ve maternal olarak toksik olan 100 mikrogram/kg/gün dozunda benzer bulgulara ilave olarak fetal malformasyonlarda artış gözlenmiştir. Bu çalışmada embriyo-fetal toksisite için advers etkinin gözlenmediği düzey, klinik doz ile tedavi edilen hastalarda gözlenen maruziyetlerin yaklaşık 3-5 katına tekabül eden 10 mikrogram/kg/gün dozuydu.

Gebe sıçanlarda, 575 mikrogram/kg/gün'e kadar dozlarda maternal ya da fetal toksisite gözlenmemiştir. Peri-natal ve laktasyon dönemlerinde, filgrastim uygulanan sıçan yavruları, eksternal farklılaşmada gecikme ve gelişme geriliği (≥ 20 mikrogram/kg/gün) ve hafif oranda azalmış sağkalım oranı (100 mikrogram/kg/gün) göstermiştir.

Filgrastim'in erkek ve dişi sıçanlarda fertilité üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 80

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

*: Sodyum asetat glasiyel asetik asidin sodyum hidroksit ile titre edilmesiyle oluşmuştur.

6.2. Geçimsizlikler

NEUPOGEN, sodyum klorür içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır.

Seyreltilmiş NEUPOGEN cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Seyreltilen infüzyonluk çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2- 8°C’de 24 saat süre ile korunduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik bir bakış açısından, bu ürün, hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım öncesinde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece, normalde 2- 8°C’de 24 saat sürelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş NEUPOGEN çözeltilerinin saklama koşulu için Bölüm 6.3’e bakınız.

Işıktan korumak için kabı dış kartonu içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon için iğne ile birlikte NEUPOGEN 48 MU enjeksiyona hazır şırınga, 0.5 mL, 5 adet, herbir kullanıma hazır şırınga ayrı blisterler içerisinde bulunmaktadır.

Enjeksiyona hazır şırıngalar Tip I camdan üretilmişlerdir. Enjeksiyona hazır şırınganın iğne kabı, kuru doğal kauçuk (lateks türevi) veya sentetik kauçuk içerebilir. Bkz. Bölüm 4.4.

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

Enjeksiyona hazır şırıngayı şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

Gerekirse NEUPOGEN %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilbilir.

Son konsantrasyonun mL başına 0,2 MU (2 mikrogram)'dan daha az seyreltilmesi hiçbir zaman önerilmez.

Kullanımdan önce çözeltinin berraklığı gözden geçirilmelidir. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

mL başına 1,5 MU'dan (15 mikrogram) daha az konsantrasyonlara seyreltilmiş filgrastim ile tedavi edilen hastalar için, son konsantrasyon 2 mg/mL olacak şekilde insan serum albümini (HAS) eklenmelidir.

Örnek: 20 mL'lik bir son enjeksiyon hacminde, 30 MU'dan (300 mikrogram) daha az miktardaki toplam filgrastim dozları, 0,2 mL %20 insan albumin çözeltisi eklenmiş şekilde verilmelidir.

NEUPOGEN koruyucu içermemektedir. Olası mikrobiyal kontaminasyon riski açısından, NEUPOGEN enjeksiyona hazır şırıngalar bir defalık kullanım içindir.

Yalnızca %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltiğinde, NEUPOGEN cam ve PCV poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

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

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25,
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/315

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 7 Ocak 1992
Ruhsat yenileme tarihi: 4 Kasım 2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

gg.aa.yyyy