

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPOGEN 48 MIU/0,5 mL enjeksiyona hazır şırınga

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir enjeksiyona hazır şırınga 0,5 mL'de 48 milyon ünite (48 MIU = 480 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, 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 bir kullanıma hazır şırınga):

Sorbitol	25 mg
Sodyum hidroksit	pH ayarı için yeterli miktarda içermektedir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona hazır şırınga.
Partikülsüz, berrak, renksiz 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 progenitör 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 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

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 sekelin azaltılmasında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NEUPOGEN tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematolojide deneyimli, gerekli diyagnostik donanımına sahip onkoloji merkezleriyle işbirliği halinde uygulanmalıdır. Mobilizasyon ve aferez prosedürleri bu sahada kabul edilebilen deneyime sahip ve de hematopoetik progenitör 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 MIU (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 dozlamının 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 MIU (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 MIU (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 MIU (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 MIU (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 MIU (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 PKPH transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Pozoloji

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, NEUPOGEN ardarda 4 ile 5 gün süreyle 1,0 MIU (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 progenitor 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 MIU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nötropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek subkutan yolla verilen 0,5 MIU (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 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 nötropenili hastalara 24 mikrogram/kg/gün'ü aşan dozlarda NEUPOGEN verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

Uygulama şekli

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

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

HIV enfeksiyonu

Pozoloji

Nötropeninin düzeltilmesi

Önerilen NEUPOGEN başlangıç dozu, 0,1 MIU (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 MIU (4 mikrogram)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

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

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

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecekt en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, 30 MIU (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 MIU (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 subkutan 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.

Geriyatrik 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

Endikasyonlarda özel uyarılar ve önlemler

Hipersensitivite

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.

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 birliktelik 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. NEUPOGEN 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

NEUPOGEN 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. NEUPOGEN 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

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

Akut Miyeloid Lösemi

Sekonder AML hastalarında güvenilirlik 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 güvenilirlik ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Trombositopeni

NEUPOGEN kullanan hastalarda trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı, özellikle NEUPOGEN tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni gelişen (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) ve ciddi kronik nötropeni olan hastalarda NEUPOGEN dozunun azaltılması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Lökositoz

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

Aortit

Sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında G-CSF uygulamasından sonra aortit bildirilmiştir. Ateş, karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı ve artan inflamasyon belirtileri (örn. c-reaktif protein ve lökosit sayısı) gibi semptomlar görülmüştür. Olguların çoğunda aortit BT taraması ile teşhis edilmiş ve genellikle G-CSF'nin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

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 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.

Osteoporoz

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

Kanser hastalarında özel önlemler

NEUPOGEN belirlenen dozaj rejimlerinin ötesinde sitotoksik kemoterapi dozunu yükseltmek için 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 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.

Meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi

Pazarlama sonrası yapılan gözlem çalışması sırasında meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML), kemoterapi ve/veya radyoterapi ile birlikte alternatif bir G-CSF ilacı olan pegfilgrastimin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Filgrastim ile MDS/AML arasında benzer bir ilişki gözlemlenmemiştir. Yine de meme kanseri ve akciğer kanseri olan hastalar, MDS/AML belirtileri açısından izlenmelidir.

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 (GvHD) 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 gerçekleştirilebilir.

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.

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.

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

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

NEUPOGEN 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 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.

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

Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

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 MIU (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.

Tüm hastalar

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

Bebekler ve küçük çocuklarda (2 yaş altı) kalıtsal fruktoz intoleransı (KFI) teşhis edilemeyebilir. İntravenöz olarak verilen ilaçlar (sorbitol/fruktoz içeren) hayatı tehdit edici olabilir ve çok kuvvetli bir klinik ihtiyaç olmadığı ve alternatif bulunmadığı sürece bu popülasyonda kontrendike olmalıdır.

Bu ürün verilmeden önce, her hastanın KFI semptomlarıyla ilgili detaylı hastalık öyküsü alınmalıdır.

NEUPOGEN her enjeksiyona hazır şırınga 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.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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

Filgrastimin 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/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler**a. Güvenlilik profilinin özeti**

NEUPOGEN 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 GvHD 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 reaksiyonların tablo halinde özeti

Aşağıdaki veri tablosunda 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	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis Bronşit Üst solunum yolu enfeksiyonu İdrar yolu enfeksiyonu		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Hemogloblin düzeylerinde düşüş ^c	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 ^e Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi Kan ürik asit artışı	Kan glukoz düzeylerinde düşüş Psödogut ^a (Kondrokalsinoz Pirofosfat) Sıvı hacmi bozuklukları
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ^a	Sersemlik Hipoestezi Parestezi		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon Hipotansiyon	Veno-okluzif hastalık ^d	Kapiller kaçış sendromu ^a Aortit

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar		Hemoptizi Dispne Öksürük ^a Orofarengeal ağrı ^{a, c} Epistaksis	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, c} Kusma ^{a, c} Bulantrı ^a	Oral ağrı Kabızlık ^c		
Hepatobilyer hastalıklar		Hepatomegali Kan alkalen fosfataz artışı	Aspartat aminotransferaz artışı Gamma-glutamil transferazda artış	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi ^a	Döküntü ^a Eritem	Makulopapuler döküntü	Kutanöz vaskülit ^a Sweets sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu 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 ^c Periferik Ödem ^c	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		Transfüzyon reaksiyonu ^c		

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

^b Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvHD 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 NEUPOGEN 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 kullanımını 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

NEUPOGEN ile tedavi edilen hastalarda kutanöz vaskülit bildirilmiştir. NEUPOGEN alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda, ciddi kronik nötrojeni hastalarının %2'sinde kutanöz vaskülit bildirilmiştir.

Lökositoz

Lökositoz (BKH $> 50 \times 10^9/L$) donörlerin %41'inde gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde geçici trombositopeni (Trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sweet sendromu

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

Psödogut (kondrokalsinoz pirofosfat)

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

GvHD

Allojenik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda GvHD ve ölümler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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.

Süpheli 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: İmmünostimülanlar, Koloni stimule edici faktör
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.

Filgrastimin, sitotoksik kemoterapi alan hastalarda kullanımı, nötropheninin ve febril nötropheninin 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.

Tek başına ya da kemoterapi sonrası filgrastim kullanımı, hematopoetik progenitör hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan otolog 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 PKPH 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 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	1.198	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	1.789	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	2.110	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 çalışmalarını içermektedir, bazı çalışmalarda GM-CSF kullanılmıştır

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

Filgrastimin 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

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 aracı 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

Karsinogenesisite:

Filgrastimin karsinogenik 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.

Filgrastimin 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.

Bu ürün, Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Seyreltilen infüzyonluk çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 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 orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon için iğne ile birlikte NEUPOGEN 48 MIU enjeksiyona hazır şırınga, 0,5 mL, 5 adet, herbir kullanıma hazır şırınga ayrı blisterler içerisinde bulunmaktadır.

Enjeksiyona hazır şırıngalar Tip I camdan üretilmişlerdir ve uç kısımlarında kalıcı, paslanmaz çelik bir iğne bulunmaktadır. 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 seyreltilebilir.

Son konsantrasyonun mL başına 0,2 MIU (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 MIU'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 MIU'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 Yönetmelikleri"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

...