

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPOGEN ROCHE 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 (mL başına):

Sodyum asetat* : 0.295 mg

Sorbitol : 25 mg

Sodyum hidroksit: pH ayarı için yeterli miktar içermektedir.

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

Yardımcı maddeler için 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. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediyatrik popülasyon)

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu

NEUPOGEN, allojeneik periferik kan progenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan progenitör 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 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, 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

Tavsiye edilen NEUPOGEN dozu 0.5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk NEUPOGEN dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. NEUPOGEN günlük subkutan enjeksiyon ya da %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmiş halde 30 dakika süre ile verilen günlük intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları). Çoğu durumda subkutan yol tercih edilmektedir. Tek doz uygulaması çalışmasında, intravenöz uygulamanın etki süresini kısaltabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu bulgunun çoklu doz uygulaması ile olan klinik ilişkisi açık değildir. Uygulama yolu seçimi, bireysel klinik koşullara göre yapılmalıdır.

Günlük NEUPOGEN uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşıncaya kadar sürdürülmelidir. Solid tümörler, lenfomalar ve lenfoid lösemi için uygulanan yerleşik kemoterapi sonrasında, bu kriterleri karşılayacak tedavi süresinin, 14 güne kadar olması beklenir. Akut miyeloid lösemide indüksiyon ve konsolidasyon terapisi sonrasında, tedavi süresi, kullanılan sitotoksik kemoterapinin türüne, dozuna ve şemasına bağlı olarak, önemli oranda daha uzun (38 güne kadar) olabilir. Sitotoksik kemoterapi almakta olan hastalarda, 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. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı
NEUPOGEN'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilen 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. NEUPOGEN, 20 mL %5'lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları).

NEUPOGEN'in ilk dozu; sitotoksik kemoterapiden sonra 24 saatten önce verilmemelidir, kemik iliği infüzyonundan sonra ise 24 saat içinde uygulanmalıdır. Bu endikasyonlarda 28 günden daha uzun süreyle verilen NEUPOGEN'in etkinlik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Nötrofil Sayısı	NEUPOGEN Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün $>1.0 \times 10^9/L$	0.5 MU/kg/gün'e düşürülmelidir
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha $>1.0 \times 10^9/L$ 'de kalırsa	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	

Periferik kan progenitör hücreleri'nin (PKPH) mobilizasyonu amaçlanan hastalarda kullanımı

Miyelosupresif ya da miyeloablatif tedavi uygulanan ve bunu izleyerek kemik iliği nakli yapılsın ya da yapılsın otolog PKPH nakli gerçekleştirilen hastalarda, PKPH'lerinin mobilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılır.

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen NEUPOGEN dozu 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da 5 ile 7 gün süreyle günlük tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. NEUPOGEN, infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL % 5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları). Lökoferezin zamanlaması: 5. ve 6. günlerde bir ya da iki lökoferez sıklıkla yeterli olur. Diğer koşullarda, ek lökoferezlere gerek duyulabilir. 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 günlük subkutan enjeksiyon şeklinde 0.5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. Lökoferez, MNS $< 0.5 \times 10^9/L$ 'den $> 5.0 \times 10^9/L$ 'ye çıktığı dönem içinde uygulanmalıdır. Yaygın kemoterapi uygulanmamış hastalarda, genellikle bir lökoferez yeterli olmaktadır. Diğer durumlarda, ek lökoferez uygulamaları önerilmektedir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, NEUPOGEN ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve

4×10^6 CD34⁺ hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için, gerekirse 6. güne kadar sürdürülmelidir.

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

Ciddi kronik nötropenili hastalarda kullanımı

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 ulaşmıca 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.

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

HIV enfeksiyonu

Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen NEUPOGEN başlangıç dozu, günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0.1 MU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nötrofil sayısına ($MNS > 2.0 \times 10^9/L$) ulaşmıca 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) nütropenin düzelmesini sağlamak için, 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'e kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nütropenide düzelmeye elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecektir en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 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:

İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon.

Ürünün uygulanması ile ilgili talimatlar:

- Şiddetli çalkalamadan kaçınınız.
- Kullanmadan önce çözelti görsel olarak incelenmelidir. Sadece partikülsüz, berrak
- çözeltiler kullanılmalıdır.
- NEUPOGEN enjeksiyona hazır şırıngalar bir defalık kullanım içindir.

Seyreltme talimatları:

NEUPOGEN, çökme (Presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (% 0.9 NaCl) içinde seyreltilmez.

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

NEUPOGEN (15 mikrogram) 1.5 MU/mL'nin altında konsantrasyonlara seyreltilmişse, 2 mg/mL'lik son konsantrasyon elde edilecek şekilde insan serum albümini (HSA) ilave edilmelidir. Böylece, plastik yüzeylere adsorpsiyon önlenir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Bu durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

NEUPOGEN'in güvenlilik ve etkinliği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

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

NEUPOGEN'in güvenlilik ve etkinliği, 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenlilik ve etkinliği incelenmemiştir.

Uzun dönem NEUPOGEN kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 0.5 \times 10^9/L$ olan ciddi konjenital, siklik veya idiyopatik nötropenisi olan çocuklarda, ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonlara bağlı olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir (Bkz. 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Çocuklarda ciddi kronik nötropeni ve kanser tedavisi alanında kullanımı

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

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

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

Geriatrik popülasyon:

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

NEUPOGEN'in güvenlilik ve etkinliği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

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 içerdii diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda NEUPOGEN kullanımı kontrendikedir.

NEUPOGEN, sitotoksik kemoterapinin dozunu artırmak amacıyla belirlenmiş doz şemaları dışında kullanılmamalıdır.

NEUPOGEN, anormal sitogenetik bulguları ve ciddi konjenital nötropenisi (Kostman sendromu) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hem sağlıklı donörlerde hem de kanser hastalarında periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu için koloni-uyarıcı faktörlerin (NEUPOGEN dahil) uygulanmasından sonra, izole dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların bir kısmı ölümcüldür. NEUPOGEN kullanan bireylerde, özellikle PKPH mobilizasyonu için NEUPOGEN alan sağlıklı donörlerde abdominal ağrı ve omuz ağrısı görüldüğünde vakalar dalak rüptürü ya da dalak büyümesi açısından değerlendirilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

a) Erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS)

Erişkin respiratuvar distres sendromu, NEUPOGEN alan, sepsisli nötropeni hastalarında bildirilmiştir ve nötrofillerin akciğerdeki inflamasyon bölgelerine akınına sekonder olarak görüldüğü varsayılmaktadır. NEUPOGEN kullanan ve ateş, pulmoner infiltrat ya da respiratuvar distres görülen nötropeni hastaları ARDS olasılığı için izlenmelidir. ARDS görüldüğünde NEUPOGEN tedavisi kesilmeli ve uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

b) 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 etkinlik ve güvenliliği tespit edilmemiştir. NEUPOGEN bu durumlarda endike değildir. Kronik miyeloid lösemisinin blast transformasyonunun tanısını akut miyeloid lösemiden ayırt etmek için özel dikkat gösterilmelidir.

Sekonder AML hastalarında güvenlilik ve etkinlik 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 etkinliği tespit edilmemiştir.

c) Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

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 PKPH mobilizasyonu için uygulanan NEUPOGEN tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması ancak lökosit sayısının $> 70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde uygundur.

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 (Lütfen kullanılan spesifik kemoterapi ajanlarının ürün bilgilerine bakınız).

Tek başına NEUPOGEN ile tedavi, mielosupresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeniyi 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, miyelosupresif ya da miyeloablatif kemoterapiyi takiben gelişen trombositopeninin derinliğinde ve süresinde azalma sağlamıştır.

d) Periferik kan progenitör hücrelerinin mobilizasyonu amaçlanan hastalar

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

Mobilizasyon

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

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

Daha önce yoğun miyelosupresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2.0 \times 10^6/\text{CD}34^+$ hücre/kg) sağlamaya ya da trombosit artışını aynı düzeyde hızlandırmaya yetecek seviyede PKPH mobilizasyonu gerçekleşmeyebilir.

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik progenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve progenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve karboplatin gibi ilaçların progenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması, tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da BCNU ile NEUPOGEN'in birlikte uygulanmasının, progenitör mobilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir hastaya periferik kan progenitör hücre 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 yöntem özen gösterilmelidir. CD34⁺ hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yöntem özeği 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.

Çeşitli yayınlarda, yeterli düzeyde hematolojik yeniden yapılanma sağladığı belirtilmiş olan CD34⁺ miktarı temel alınarak, minimum artışın $\geq 2.0 \times 10^6$ hücre/kg olması gerektiği öne sürülmüştür. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamaktadır.

Allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu yapılan sağlıklı donörlerde

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 (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

Eğer lökosit sayıları $> 70 \times 10^9/L$ düzeyine yükselirse, 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 anlamlılığı bilinmemektedir. Donörlerin uzun dönem takibi devam etmektedir.

Yine de, NEUPOGEN veya diğer miyeloid büyüme faktörlerinin sağlıklı vericilere uygulanması sonrasında, malign myeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemez ve aferez merkezinin, uzun dönem güvenliliğin izlenmesini sağlamak amacıyla en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

NEUPOGEN ile mobilize edilmiş allojeneik periferik kan progenitör hücreleri alıcılarında özel önlemler

Güncel veriler, allojeneik PKPH grefti ve alıcı arasındaki immünolojik etkileşimlerin, kemik iliği transplantasyonu ile kıyaslandığında, akut ve kronik "graft versus host" hastalığı (GvHD) riskindeki artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

e) Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Lösemi veya miyelodiplastik sendroma (MDS) dönüşüm

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

NEUPOGEN ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıklıkta (Yaklaşık %3) miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropenisi (Kostman sendromu) olan hastalarda gözlenmiştir (Bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). 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 hastalarında anormal sitogenetik gelişimle karşılaşıldığında, NEUPOGEN tedavisini sürdürmenin riskleri ile yararları dikkatle değerlendirilmelidir; MDS veya lösemi ortaya çıkması halinde NEUPOGEN tedavisi kesilmelidir. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir. Kostman sendromlu hastalarda morfolojik ve sitogenetik kemik iliği incelemelerinin düzenli aralıklarla (Yaklaşık olarak her 12 ayda bir kez) yapılması tavsiye edilir.

Kan sayımları

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 progenitör hücrelerin sayısında geçici artışlar gibi başka kan hücresi değişiklikleri meydana gelebilir.

Diğerleri

Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır. Splenomegali, doğrudan doğruya NEUPOGEN tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, AKN'li hastaların %31'inin 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.

Hastaların küçük bir bölümünde hematüri/proteinüri meydana gelmiştir. Bu olayın izlenmesi amacıyla düzenli idrar incelemeleri yapılmalıdır. Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

f) 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 MU (300 mikrogram)/gün dozunda aralıklı NEUPOGEN uygulaması sırasında, hastanın MNS düzeylerinde zaman içinde geniş dalgalanmalar ortaya çıkabilir. Hastanın en düşük ya da alt MNS düzeylerini belirleyebilmek için, MNS ölçümü yapılacak kan örneklerinin, planlanmış NEUPOGEN uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosupresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına NEUPOGEN ile tedavi, miyelosupresif 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 (Bkz. HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler; Kan sayımları).

Miyelosupresyona 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.

g) Diğer özel önlemler

Hem sağlıklı donörlerde hem de kanserli hastalarda, filgrastim granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) uygulanmasından sonra, izole dalak yırtılması olguları bildirilmiştir. Bu olguların bazıları ölümcül olmuştur. Bu nedenle, dalak büyüklüğü dikkatli şekilde izlenmelidir (Örn. klinik muayene, ultrason). Sol üst abdominal ağrı ya da omuz ağrısı bildiren donörlerde veya hastalarda, dalak yırtılması veya büyümesi tanısı düşünülmelidir.

Literatürdeki yayınlarda, orak hücre hastalığı olan kişilerde yüksek lökosit sayılarının, olumsuz bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle klinisyenler, orak hücre hastalığı olan kişilere NEUPOGEN uygularken dikkatli olmalı, gerekli klinik parametreler ve laboratuvar değerlerini yakından izlemeli ve NEUPOGEN ile dalak büyümesi ve vazo-oklusif kriz arasındaki olası ilişkiye karşı dikkatli olmalıdırlar.

Orak hücre hastalığı bulunan olgularda filgrastim kullanımı ile bazı vakalarda ölümcül olan orak hücre krizleri bildirilmiştir. Hekimler, orak hücre hastalığı bulunan hastalarda sadece potansiyel risk ve yararların dikkatli değerlendirilmesinden sonra filgrastim kullanımını göz önüne almalıdır.

Altı aydan fazla NEUPOGEN tedavisi gören osteoporozlu hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

NEUPOGEN'in miyeloid progenitörün 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).

NEUPOGEN'in "graft versus host" (GvHD) hastalığında etkisi tanımlanmamıştır.

Öksürük, ateş ve dispne ile birlikte pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularının ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonda bozulma, yetişkin solunum güçlüğü sendromunun (ARDS) ön işaretleri olabilir. NEUPOGEN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

NEUPOGEN sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NEUPOGEN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.4 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen NEUPOGEN'in güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif 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 hastanın ön bulgularına göre nötropeninin ağırlığı artabilir. Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşimleri henüz klinik deneylerde araştırılmamıştır.

Lityumun nötrofil salınımını 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.

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

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

Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri: Toksikite).

Filgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelikte ancak NEUPOGEN ile beklenen terapötik yarar fetusun karşılaşabileceği riski mazur gösterebildiği takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Neupogen'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Neupogen emziren kadınlara tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir.

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).

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler:

Kanser hastalarında görülen yan etkiler

Randomize, plasebo kontrollü klinik araştırmalarda, NEUPOGEN'in, sitotoksik kemoterapiye bağlı yan 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, mukozit, baş ağrısı, öksürük, deri döküntüsü, göğüs ağrısı, genel güçsüzlük, boğaz ağrısı, kabızlık ve spesifik olmayan ağrılar bildirilmiştir.

Alerjik tipte reaksiyonlar ile ilgili semptomlar bildirilmiş ve yaklaşık yarısında reaksiyonlar ilacın başlangıç dozuyla ilişkili bulunmuştur. Genelde i.v. uygulama sonrasında alerjik semptom bildirimleri daha fazladır. Bazı vakalarda ilacın tekrar verilmesi, semptomların yeniden oluşmasına neden olmuştur.

Önerilen dozlardaki NEUPOGEN uygulamalarına, sıklıkla kas ve iskelet sisteminden kaynaklanan özellikle medüller kemiklerdeki ağrılar eşlik eder. Bunlar zaman zaman ciddi (Yaygın- %3) olabilmekte birlikte genelde hafif ya da orta şiddettedir (Çok yaygın- %10) ve genellikle standart ağrı kesicilerle kontrol altına alınabilmektedir. Daha seyrek istenmeyen olaylar arasında üriner sorunlar yer almaktadır (Daha çok hafif ya da orta şiddette dizüri). Nadiren, kan basıncında, klinik tedavi gerektirmeyen geçici düşüşlerle karşılaşıldığı bildirilmiştir.

Yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog kemik iliği nakli uygulanan bazı vakalarda veno-oklusif hastalık ve sıvı hacmi bozukluklarını içeren vasküler hastalıklar bildirilmiştir. Bu hastalıkların NEUPOGEN ile neden-sonuç ilişkisi belirlenmemiştir.

NEUPOGEN ile tedavi edilen hastalarda, seyrek kutanöz vaskülit olayları bildirilmiştir. NEUPOGEN alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir.

Zaman zaman Sweet sendromunun (Akut febril dermatoz) ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Bireysel olgularda, romatoid artritte alevlenmeler gözlenmiştir.

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.

Laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, serum ürik asit ve gamaglutamil transpeptidaz düzeylerinde, geri dönüşümlü, doza bağımlı ve genellikle hafif ya da orta derecede artışlarla sık olarak karşılaşılmaktadır.

Kanser hastalarında görülen diğer yan etkiler şöyledir

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı.

Vasküler bozukluklar:

Seyrek: Anjiyopati

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Öksürük, faringolaringeal ağrı.

Çok seyrek: Pulmoner infiltrat.

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma.

Yaygın: Kabızlık, diyare.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü.

Çok seyrek: Sweet Sendromu, kütanöz vaskülit.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı.

Çok seyrek: Romatid Artrit alevlenmesi.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: Üriner bozukluklar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, genel güçsüzlük, mukozal inflamasyon.

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı.

Araştırmalar

Çok yaygın: Artmış GGT, artmış alkalin fosfataz, artmış LDH, artmış ürik asit.

HIV hastalarında görülen yan etkiler

Klinik çalışmalarda, NEUPOGEN uygulamasına bağlı olduğu düşünülen istenmeyen etkiler, kas-iskelet sistemi ağrıları, genel olarak hafif ile orta derecede kemik ağrısı ve miyalji olmuştur. Bu olayların sıklığı, kanser hastaları için bildirilenlere benzemektedir.

Hastaların %3'ten azında (Yaygın), dalak büyümesinin 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. Dalak büyümesinin HIV enfeksiyonlu hastalarda yaygın bir bulgu olması ve AIDS hastalarının çoğunda değişen derecelerde bulunması nedeniyle, NEUPOGEN tedavisi ile ilişkisi net değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Dalak büyümesi.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı, kemik ağrısı, miyalji.

Periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu yapılan sağlıklı donörlerde görülen yan etkiler

En yaygın bildirilen istenmeyen etki, hafif ile orta derecede geçici kas-iskelet sistemi ağrılarıdır.

Filgrastim verilen sağlıklı donörlerde, geçici ve minör alkale fosfataz, LDH, SGOT ve ürik asit artışları bildirilmiştir; bunlar klinik sekel bırakmamıştır.

Artrit semptomlarında alevlenmeler, seyrek olarak gözlenmiştir.

Şiddetli alerjik reaksiyonları düşündüren semptomlar çok seyrek bildirilmiştir.

PKPH donör çalışmalarında filgrastimin neden olduğuna inanılan baş ağrıları bildirilmiştir. Lökositoz ($BKH > 50 \times 10^9/L$) donörlerin %41'inde (Çok yaygın) gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde (Çok yaygın) geçici trombositopeni (Trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir.

Yaygın ancak genellikle asemptomatik splenomegali vakaları bildirilmiştir.

Allojenik donörler (Aynı zamanda normal veya sağlıklı olarak adlandırılan) için, pulmoner advers olaylar (Hemoptizi, pulmoner infiltrat) çok seyrek (< 0.01) olarak rapor edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Lökositoz, trombositopeni.

Yaygın: Splenomegali.

Yaygın olmayan: Dalak bozukluğu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Şiddetli alerjik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperürisemi.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek: Hemoptizi, pulmoner infiltratlar.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Çok seyrek: Romatid artrit alevlenmesi.

Araştırmalar

Yaygın: Artmış alkale fosfataz, artmış LDH.

Yaygın olmayan: Artmış SGOT.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında görülen yan etkiler

NEUPOGEN'e bağlanabilen klinik advers reaksiyonlar içinde en yaygın olarak karşılaşılanlar kemik ağrısı ve genel kas-iskelet sistemi ağrılarıdır.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında NEUPOGEN tedavisi ile ilgili istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir ve söz konusu reaksiyonların sıklığı zaman içinde azalmıştır.

Görülen diğer yan etkiler arasında, az sayıda vakada ilerleyici olabilen dalak büyümesi ve trombositopeni vardır. Hastaların %10'dan daha azında (Yaygın), NEUPOGEN tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra baş ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Anemi ve burun kanaması da bildirilmiştir.

Olasılıkla NEUPOGEN tedavisi ile ilgili olan ve tipik olarak CKN hastalarının %2'sinden daha azında (yaygın) görülen istenmeyen reaksiyonlar, enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar, baş ağrısı, hepatomegali, artralji, saç dökülmesi, osteoporoz ve deri döküntüsüdür.

Uzun süreli tedavilere bağlı olarak CKN hastalarının %2'sinde (Yaygın) kutanöz vaskülit bildirilmiştir. Çok seyrek bazı vakalarda proteinüri/hematüri'ye rastlanmıştır. Serum ürik asit, laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfataz düzeylerinde klinik belirtilere yol açmayan geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tokluk kan şekeri düzeyinde geçici ve orta derecede düşüşler de gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Anemi, splenomegali

Yaygın: Trombositopeni.

Yaygın olmayan: Dalak bozuklukları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: Hiperürisemi.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok yaygın: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare.

Hepato-biliyer hastalıklar:

Yaygın: Hepatomegali.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü, kutanöz vaskülit.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Yaygın: Osteoporoz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hematüri, proteinüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı.

Araştırmalar

Çok yaygın: Azalmış glukoz, artmış alkalen fosfataz, artmış LDH.

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar.

Filgrastim kullanan hastalarda, başlangıçta veya izleyen tedavide, anafilaksi, deri döküntüsü ve ürtiker dahil alerjik tip reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda, yeniden ilaca başlanmasıyla semptomların yeniden oluşması nedensel bir ilişki olduğunu düşündürür.

Ciddi alerjik reaksiyon yaşayan hastalarda filgrastim tedavisi daimi olarak durdurulmalıdır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Dalak yırtılması.

G-CSF alan sağlıklı donörlerde ve hastalarda, çok seyrek dalak yırtılması vakaları bildirilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Sweet Sendromu.

Sweet sendromunun (Akut febril dermatoz) seyrek vakaları (≥ 0.01 ve < 0.1) bildirilmiştir.

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut vakaları bildirilmiştir.

Orak hücre hastalığı olan olgularda, bazıları ölümcül olan, orak hücre krizlerinin izole olguları bildirilmiştir.

Laboratuvar bozuklukları

Sitotoksik kemoterapi sonrası filgrastim alan hastalarda, ürik asit, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenazda, klinik bulgu vermeyen, geri dönüşlü, hafif veya orta derecede artışlar görülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

NEUPOGEN'in doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir.

Kemik İliği Transplantasyonu çalışmalarında hastalara, toksik etkiler olmaksızın 138 mikrogram/kg/gün'e kadar olan dozlar uygulanmıştır.

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, 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 NEUPOGEN dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan bazılarında tedaviye başlamadan önce eozinofili veya bazofili mevcuttur.

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

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

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

Tek başına ya da kemoterapi sonrası NEUPOGEN 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.

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

Ciddi kronik nötropenisi (Ciddi konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve idiyopatik nötropeni) olan çocuk ve erişkin hastalarda NEUPOGEN 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 NEUPOGEN kullanımı, normal nötrofil sayılarının kalıcı olmasını sağlayarak, antiviral ve/veya diğer miyelosupresif ilaçların planlanmış doz uygulamalarının yapılabilmesine imkan verir. NEUPOGEN 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:

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

Dağılım:

Uygulama yolundan bağımsız olarak doz 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, 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

Karsinogenesisite:

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

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

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

Teratojenisite:

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

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, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse NEUPOGEN %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.

Seyreltilmiş NEUPOGEN cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir. Ancak %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, NEUPOGEN cam ve PCV, poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Seyreltilmiş NEUPOGEN çözeltileri hazırlandıktan sonra 2 - 8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8°C arasında (Buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

NEUPOGEN ROCHE 48 MU enjeksiyona hazır şırınga, 0.5 mL, 5 adet

Enjeksiyona hazır şırıngalar Tip I kalite camdan üretilmişlerdir. Şırınganın ucunda paslanmaz çelik bir iğne mevcuttur.

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

Enjeksiyona hazır şırıngayı şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

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

NEUPOGEN enjeksiyona hazır şırıngalar bir defalık kullanım içindir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Caddesi No:13 Güney Plaza
34398 Maslak - İstanbul

Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

90/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 7 Ocak 1992

Ruhsat yenileme tarihi: 7 Ocak 2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ