KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPOGEN ROCHE 30 MU/0.5 mL enjeksiyona hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir enjeksiyona hazır şırınga 0.5 mL'de 30 milyon ünite (30 MU = 300 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 projenitör 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, kalıcı nötropeninin (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 donanıma 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/ Pediyatrik 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/ Pediyatrik popülasyon).

Nötrofil Sayısı	NEUPOGEN Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün >1.0 x 10^9/L	0.5 MU/kg/gün'e düşürülmelidir
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha >1.0 x 10^9/L'de kalırsa	NEUPOGEN uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında <1.0 x 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 yapılmasın 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 x 10^9/L'den > 5.0 x 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 x 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/ Pediyatrik 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 x 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 x 10^9/L ile 10 x 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/ Pediyatrik popülasyon).

HIV enfeksiyonu

Nötropeninin 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 x 10^9/L) ulaşılıncaya 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 nötropeninin ortanca değeri olarak 2 gün içerisinde düzelmesi sağlanmıştır.

Az sayıda hastada (<%10) nötropeninin düzelmesini sağlamak için, 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'e kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecek en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. >2.0x10^9/L düzeyinde nötrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, >2.0x10^9/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. >2.0x10^9/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 seyreltilebilir. 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 pediyatrik hastalarda güvenlilik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

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

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NEUPOGEN sitotoksik kemoterapi dozunu bilinen dozaj rejimlerinin ötesine artırmakta kullanılmamalıdır.

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

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 löseminin 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.

Diğer özel önlemler

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

G-CSF uygulaması sonrasında pulmoner advers etkiler, özellikle de interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir. Akciğer infiltratları veya pnömoni hikayesi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Bazı olgularda, fatal olabilen solunum yetmezliği ya da erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel pnömoni, pulmoner ödem ve pulmoner infiltratlar dahil seyrek pulmoner advers etkiler bildirilmiştir. Öksürük, ateş gibi pulmoner belirtilerin başlangıcı ve dispne ile birlikte pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularının ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonda bozulma, yetişkin solunum güçlüğü sendromunun (ARDS) ön işaretleri olabilir. NEUPOGEN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Granülosit koloni uyarıcı faktör uygulamasından sonra kapiler kaçış sendromu (KKS) hastalığı bildirilmiştir ve hipotansiyon, hipoalbüminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterizedir. Kapiler kaçış sendromu hastalığını semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği, standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Kanser hastalarında özel önlemler

Lökositoz

0.3 MU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda NEUPOGEN alan hastaların %5'inden daha azında 100 x 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 x 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 x 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, miyelosüpresif 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, miyelosüpresif ya da miyeloablatif kemoterapiyi takiben gelişen trombositopeninin derinliğinde ve süresinde azalma sağlamıştır.

Diğer özel önlemler

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).

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 GvDH ve fataliteler bildirilmiştir (bakınız 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 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 miyelosüpresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2.0 \times 10^6/CD34^+$ hücre/kg) sağlamaya ya da trombosit artışını aynı düzeyde hızlandırmaya yetecek seviyede PKPH mobilizasyonu gerçekleşmeyebilir.

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik progenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve progenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve

karboplatin gibi ilaçların progenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması, tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da 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 yönteme özen gösterilmelidir. $CD34^+$ hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yönteme 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 bağışı 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 güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

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. Yine de, malign miyeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemez. Uzun dönem güvenliliğin izlenmesini sağlamak

amacıyla aferez merkezinin en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

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

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

NEUPOGEN ile mobilize edilmiş allojeneik PKPH alıcılarında özel önlemler

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında özel önlemler

Kan hücresi sayımları

Trombosit sayısı, özellikle NEUPOGEN tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı 100.000/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.

Lösemi veya miyelodisplastik sendroma dönüşüm

Ciddi kronik nötropenilere tanı koyulurken, aplastik anemi, miyelodisplazi ve miyeloid lösemi gibi diğer hematolojik hastalıklardan ayrım 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.

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

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

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

Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkinliği 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 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 miyelosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk

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

Miyelosüpresyona yol açan enfeksiyonlar ve maligniteler

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

Orak hücre hastalığında özel önlemler

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

Tüm hastalar

NEUPOGEN sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtımsal 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".

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosüpresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen NEUPOGEN'in güvenlilik ve etkinliği 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 hastanın ön bulgularına göre nötropeninin ağırlığı artabilir.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşmeleri 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.

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
NEUPOGEN'in gebe kadınlarda güvenliliği ortaya koyulmamıştır.Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır
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). Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda NEUPOGEN'in teratojenik olduğunu dair kanıt yoktur. Tavşanlarda embriyo kaybında artış insidansı gözlenmiştir ancak malformasyon görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine olan etkilere dair çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

a. Güvenlik profilinin özeti

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

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

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında, NEUPOGEN ile ilişkilendirilebilen en yaygın istenmeyen etkiler kemik ağrısı, genel kas-iskelet ağrısı ve dalak büyümesidir. NEUPOGEN ile tedavi edilen konjenital nötropeni hastalarında miyelodisplastik sendromlar (MDS) veya lösemi gelişmiştir (Bakınız bölüm 4.4).

Tedavi gecikirse hayati tehlikesi olan kapiler kaçış sendromu hastalığı, granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin uygulanmasından sonra, kemoterapi alan kanser hastalarında ve PKPH mobilizasyonu amaçlanan sağlıklı donörlerde yaygın olmayan (≥1/1000 ila < 1/100) şekilde bildirilmiştir; bakınız bölüm 4.4 ve bölüm 4.8'deki alt bölüm C.

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

b. Advers reaksiyonların tablolu özeti

Aşağıdaki veri tablolarında klinik çalışmalardan ve spontane bildirimlerde bildirilen advers reaksiyonlar yer almaktadır. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur. Veriler, kanser hastaları, normal donörlerde PKPH mobilizasyonu, ciddi kronik nötropeni hastaları ve HIV hastaları için ayrı olarak, bu popülasyonlardaki farklı advers reaksiyonları yansıtacak şekilde sunulmaktadır.

Kanser hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyonlar**				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100)**	**Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1000)**	**Çok seyrek (< 1/10,000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Orak hücre krizi [a]		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		İlaca aşırı duyarlılık [a]	Graft versus host hastalığı[b]		
Metabolizma ve beslenme	Kan ürik asit artışı		Psödo gut[a]		

hastalıkları	Kan laktat dehidrojenaz artışı İştahta azalma[a]				
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı[a]				
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon	Veno-oklüzif hastalık[d] Sıvı hacmi bozuklukları Kapiler kaçış sendromu hastalığı[a]		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Orofarenjal ağrı [a] Öksürük [a] Dispne	Hemoptiz[e]	Akut respiratuar distres sendromu[a] Solunum yetmezliği[a] Pulmoner ödem[a] İnterstisyel akciğer hastalığı[a] Akciğer infiltrasyonu Pulmoner kanama		
Gastrointestinal hastalıklar	İshal [a] Kusma [a] Kabızlık [a] Bulantı[a]				
Hepatobiliyer hastalıklar	Gamma-glutamil transferazda artış Kan alkalin fosfatta artış				
Deri ve deri altı doku	Döküntü [a] Alopesi [a]	Sweets sendromu			

hastalıkları		Kutanöz vaskülit [a]			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı [c]		Romatoid artritin alevlenmesi		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri	İdrar anormalliği		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni [a] Yorgunluk [a] Mukoza enflamasyonu [a]	Göğüs ağrısı [a]	Ağrı [a]		

a Bölüm c'ye bakınız

b allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (c bölümüne 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 klinik çalışma döneminde gözlenen vakalar

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyonlar**				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100)**	**Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1000)**	**Çok seyrek (< 1/10,000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni Lökositoz	Dalak büyümesi	Dalak rüptürü		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi (kan ürik asit artışı)		
Sinir sistemi	Baş ağrısı				

hastalıkları					
Vasküler bozukluklar			Kapiler kaçış sendromu hastalığı		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne	Pulmoner kanama[a] Hemoptiz Akciğer infiltrasyonu Hipoksi		
Hepatobiliyer hastalıklar		Kan alkalin fosfatta artış	Aspartat aminotransferazda artış		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı *		Romatoid artritte kötüleşme		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri	İdrar anormalliği		

a Bölüm c'ye bakınız

* kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir

Ciddi kronik nötropeni hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyonlar**				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100)**	**Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1000)**	**Çok seyrek (< 1/10,000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Dalak büyümesi Anemi	Trombositopeni	Dalak rüptürü		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperürisemi Kan ürik asit artışı Kan laktat dehidrojenaz artışı				
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı				
Solunum, göğüs	Epistaksis				

bozuklukları ve mediastinal hastalıklar					
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare				
Hepatobiliyer hastalıklar	Karaciğer büyümesi Kan alkalin fosfatta artış				
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Kutanöz vaskülit Alopesi			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı * Atralji	Osteoporoz			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Hematüri	proteinüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon yerinde reaksiyon			

* kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir

HIV hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyonlar**				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100)**	**Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1000)**	**Çok seyrek (< 1/10,000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Dalakta büyüme			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı*				

* kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir

c. Seçilmiş advers etkilerin tanımı

Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4 ve 5.1).

Granülosit koloni-uyarıcı faktör kullanımı ile pazarlama sonrası dönemde kapiler kaçış sendromu hastalığı vakaları bildirilmiştir. Bunlar genellikle ileri malign hastalıkları, sepsis geçiren ve birden çok kemoterapi ilacı alan veya aferez uygulanan hastalarda meydana gelmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Kanser hastaları

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 (iştahta azalma), mukozal enflamasyon, baş ağrısı, öksürük, döküntü, göğüs ağrısı, asteni, farengolarenj ağrısı (orofarenj ağrısı), kabızlık ve ağrı bildirilmiştir.

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

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

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

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

Pazarlama sonrası dönemde orak hücre hastalığı olan hastalarda izole orak hücre krizleri bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4). Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şeklinde olduğu tahmin edilmektedir.

NEUPOGEN ile tedavi edilen kanser hastalarında psödo gut bildirilmiştir. Klinik çalışma verilerinden görülme sıklığının yaygın olmayan şeklinde olduğu tahmin edilmektedir.

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

Hem sağlıklı donörlerde hem de hastalarda granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin (G-CSF) uygulanmasından sonra, yaygın ancak genellikle asemptomatik dalak büyümesi ve yaygın olmayan dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Pulmoner advers olaylar (hemoptiz, pulmoner kanama, akciğer infiltrasyonu, dispne ve hipoksi) bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Artrit semptomlarında alevlenmeler, yaygın olmayan şekilde gözlenmiştir.

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Görülen yan etkiler arasında, az sayıda vakada ilerleyici olabilen dalak büyümesi ve trombositopeni vardır.

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

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

HIV hastalarında

Hastaların %3'ten azında dalak büyümesinin NEUPOGEN tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bütün olgularda bu durum, fiziksel muayenede hafif ya da orta derecelidir 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.

d. Pediyatrik popülasyon

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

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

e. Diğer özel popülasyonlar

Geriyatrik kullanım

Sitotoksik kemoterapi alan 65 yaş üzerindeki kişiler daha genç erişkinler (18 yaş üzeri) ile karşılaştırıldığında güvenlik ve etkinlikte 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 için yeterli veri yoktur.

Pediyatrik ciddi kronik nötropeni hastaları

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Hematopoietik büyüme faktörü (Sitokinler)

ATC kodu: L03AA02
Etki mekanizması
İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü, 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 nötropeninin 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 nötropeninin 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 yetişkinlerdekiler ile benzer olması, filgrastim farmakokinetiğinde yaşla ilişkili farklılık olmadığını göstermektedir.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite:
Filgrastimin karsinojenik potansiyeli ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İlaç metabolize edici bir enzim sisteminin varlığında veya yokluğunda, filgrastim bakteriyel gen mutasyonlarını indüklemede 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 fertilite 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. Gerekiyorsa 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 30 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

90/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 7 Ocak 1992

Ruhsat yenileme tarihi: 7 Ocak 2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ