

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEUCOSTIM 30 MIU S.C./I.V. kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör, 1.0 mL'de 30 milyon ünite (30 MIU=300 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, non-glukozile rekombinant metiyonil insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü) içerir.

Filgrastim yüksek derecede saflaştırılmış non-glikozile bir protein olup 175 adet 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):

D-mannitol: 50 mg

Sodyum hidroksit: pH ayarı için yeterli miktar içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör, 1.0 mL.

Renksiz veya açık sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

LEUCOSTIM, 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/ Pediatrik popülasyon).

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu

LEUCOSTIM, allojeneik periferik kan projenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan projenitör 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 LEUCOSTIM 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

LEUCOSTIM, 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)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LEUCOSTIM 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 projenitör hücrelerin doğru olarak monitorize edilebildiği onkoloji-hematoloji merkezleriyle işbirliği içinde yapılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Tavsiye edilen LEUCOSTIM dozu 0.5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk LEUCOSTIM dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. LEUCOSTIM 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 kısalabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu bulgunun çoklu doz uygulaması ile olan klinik ilişkisi açık değildir. Uygulama yolu seçimi, bireysel klinik koşullara göre yapılmalıdır.

Günlük LEUCOSTIM uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşınca 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, LEUCOSTIM tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, LEUCOSTIM tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce LEUCOSTIM 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

LEUCOSTIM'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla 1.0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilen 1.0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. LEUCOSTIM, 20 mL % 5'lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları).

LEUCOSTIM'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 LEUCOSTIM'in etkinlik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Nötrofil Sayısı	LEUCOSTIM Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün $>1.0 \times 10^9/L$	0.5 MIU/kg/gün'e düşürülmelidir.
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha $>1.0 \times 10^9/L$ 'de kalırsa	LEUCOSTIM uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $<1.0 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü takdirde, LEUCOSTIM dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	
MNS = Mutlak nötrofil sayısı	

Periferik kan projenitör hücrelerinin (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 LEUCOSTIM dozu 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da 5 ile 7 gün süreyle günlük tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde 1.0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. LEUCOSTIM, 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. LEUCOSTIM uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen LEUCOSTIM 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 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. Lökoferez, MNS $< 0.5 \times 10^9/L$ 'den $> 5.0 \times 10^9/L$ 'ye çıktığı dönem içinde uygulanmalıdır. Yaygın kemoterapi uygulanmamış hastalarda, genellikle bir lökoferez yeterli olmaktadır. Diğer durumlarda, ek lökoferez uygulamaları önerilmektedir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan projenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

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

10⁶ CD34⁺ hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için, gerekirse 6. güne kadar sürdürülmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitor hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda LEUCOSTIM'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 MIU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nötropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek subkutan yolla verilen 0.5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür.

Doz ayarlaması

LEUCOSTIM nötrofil sayısı 1.5 x 10⁹/L'ye ulaşmaya 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 10⁹/L ile 10 x 10⁹/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 LEUCOSTIM verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

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

HIV enfeksiyonu

Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen LEUCOSTIM başlangıç dozu, günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0.1 MIU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nötrofil sayısına (MNS>2.0 x 10⁹/L) ulaşıluncaya kadar bu düzey sürdürülmek üzere, en fazla 0.4 MIU (4 mikrogram)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

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

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

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecektir en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. $>2.0 \times 10^9/L$ düzeyinde nötrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, $>2.0 \times 10^9/L$ düzeyini sürdürebilmek için, ortanca uygulama sıklığı haftada 3 gün olmak üzere, haftada 1 gün ile 7 gün arasında, 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda verilmesi gerekmektedir. $>2.0 \times 10^9/L$ 'lik bir 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.
- LEUCOSTIM kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

Seyreltme talimatları:

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

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

LEUCOSTIM (15 mikrogram), 1.5 MIU/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 MIU (300 mikrogram)'dan az toplam filgrastim dozları, % 20 insan albumin solüsyonunun (Ph. Eur) 0.2 mL'si eklenerek verilmelidir. 0.2 MIU (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 LEUCOSTIM 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

LEUCOSTIM'in güvenilirlik ve etkinliği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

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

LEUCOSTIM'in güvenilirlik ve etkinliği, 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yeni doğanlarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Uzun dönem LEUCOSTIM 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 hastaların güvenilirlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

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

Pediyatrik 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

LEUCOSTIM'in güvenilirlik ve etkinliği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM kullanımı kontrendikedir.

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

LEUCOSTIM, anormal sitogenetik bulguları ve ciddi konjenital nötropeni (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 (LEUCOSTIM dahil) uygulanmasından sonra, izole dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların bir kısmı ölümcüldür. LEUCOSTIM kullanan bireylerde, özellikle PKPH mobilizasyonu için LEUCOSTIM 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, LEUCOSTIM alan, sepsisli nötropeni hastalarında bildirilmiştir ve nötrofillerin akciğerdeki inflamasyon bölgelerine akınına sekonder olarak görüldüğü varsayılmaktadır. LEUCOSTIM kullanan ve ateş, pulmoner infiltrat ya da respiratuvar distres görülen nötropeni hastaları ARDS olasılığı için izlenmelidir. ARDS görüldüğünde LEUCOSTIM 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.

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

Sekonder AML hastalarında güvenilirlik ve etkinlik verilerinin kısıtlı olması nedeniyle, LEUCOSTIM dikkatle uygulanmalıdır.

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

c) Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

Lökositoz

0.3 MIU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda LEUCOSTIM 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, LEUCOSTIM tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, LEUCOSTIM tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan PKPH mobilizasyonu

için uygulanan LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM 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.

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

d) Periferik kan projenitör hücrelerinin mobilizasyonu amaçlanan hastalar

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan projenitör 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 güçlüğüne ortaya koymaktadır. Bu nedenle uygun bir yöntem önermek zordur. Mobilizasyon yönteminin seçiminde, her hasta için bireysel olarak yürütülen tedavinin amaçlarıyla paralel bir yaklaşım sağlanmalıdır.

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

Daha önce yoğun mielosupresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2.0 \times 10^6/CD34^+$ hücre/kg) sağlamaya ya da trombosit artışını aynı düzeyde hızlandırmaya yetecek seviyede PKPH mobilizasyonu gerçekleştirilebilir.

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik projenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve projenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve karboplatin gibi ilaçların projenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması, tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da BCNU ile LEUCOSTIM'in birlikte uygulanmasının, projenitör mobilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir hastaya periferik kan projenitör hücre nakli düşünülüyorsa, kök hücre mobilizasyonunun tedavinin erken dönemlerinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu gibi hastalarda, yüksek doz kemoterapi uygulamasına geçilmeden önce dolaşımdaki projenitör

sayısına özellikle dikkat edilmelidir. Eğer harekete geğirilen projenitör sayısı yukarıda verilen ölçüm kriterlerine göre yetersizse, projenitör desteği sağlanmasını gerektirmeyen alternatif tedavi şekilleri düşünölmelidir.

Projenitör hücre miktarının ölçölmesi

LEUCOSTIM tedavisi uygulanan hastalarda projenitör hücre sayısının ölçölmesi aşamasında, kullanılan kantitatif yöntem özen gösterilmelidir. CD34⁺ hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yöntem özgü değişkenlikler içermektedir ve başka laboratuvarlarda yürütölen çalışmalara dayanarak önerilen rakamlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İstatistiksel analiz, infüzyon yoluyla geri verilen CD34⁺ hücrelerinin sayısı ile yüksek doz kemoterapiyi takiben trombosit sayısında görölen 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 sürölmüştür. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamaktadır.

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

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

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 düşünölmelidir (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popölasyonlara 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, LEUCOSTIM uygulaması durdurulmalı ya da dozu azaltılmalıdır.

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

Normal donörlerde G-CSF kullanılmasının ardından, geçici sitogenetik modifikasyonlar gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin anlamlılığı bilinmemektedir. Donörlerin uzun dönem takibi devam etmektedir.

Yine de, LEUCOSTIM veya diğer miyeloid büyüme faktörlerinin sağlıklı vericilere uygulanması sonrasında, malign myeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemediği için, 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.

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

Güncel veriler, allojeneik PKPH grefti ve alıcı arasındaki immünojenik 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.

LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM 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, LEUCOSTIM tedavisini sürdürmenin riskleri ile yararları dikkatle değerlendirilmeli; MDS veya lösemi ortaya çıkması halinde LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altına düşen hastalarda LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, AKN'li hastaların % 31'inin palpabl splenomegalisi olduğu saptanmıştır. Radyografik olarak saptanan dalaktaki hacim artışı, LEUCOSTIM 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/Pediyatrik popülasyon).

f) HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

LEUCOSTIM tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında, mutlak nötrofil sayısı (MNS) yakından izlenmelidir. Bazı hastalar LEUCOSTIM'in başlangıç dozuna çok hızla yanıt verebilirler ve nötrofil sayıları önemli oranda artabilir. LEUCOSTIM uygulamasının ilk 2-3 gününde MNS'nin her gün ölçülmesi önerilmektedir. Daha sonrasında, ilk iki hafta için en az haftada iki kez ve sonraki idame tedavisi süresince ise haftada bir ya da iki haftada bir MNS ölçümü yapılması önerilir. 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda aralıklı LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosupresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına LEUCOSTIM ile tedavi, miyelosupresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiye düzeltmez. LEUCOSTIM 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, LEUCOSTIM uygulamasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. LEUCOSTIM'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 LEUCOSTIM uygularken dikkatli olmalı, gerekli klinik parametreler ve laboratuvar değerlerini yakından izlemeli ve LEUCOSTIM ile dalak büyümesi ve vazooklusif 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 LEUCOSTIM tedavisi gören osteoporozlu hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

LEUCOSTIM'in miyeloid projenitörün önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. LEUCOSTIM, 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).

LEUCOSTIM'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. LEUCOSTIM tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen LEUCOSTIM'in güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, LEUCOSTIM'in, sitotoksik kemoterapidenden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. LEUCOSTIM ile 5-floro-urasil'in 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, LEUCOSTIM'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 dönemiLiteratürde, 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 LEUCOSTIM ile beklenen terapötik yarar fetusun karşılaşılabileceği riski mazur gösterebildiği takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

LEUCOSTIM'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. LEUCOSTIM 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, LEUCOSTIM'in, sitotoksik kemoterapiye bağlı yan etkilerin sıklığını artırmadığı saptanmıştır. LEUCOSTIM/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 bildirimini daha fazladır. Bazı vakalarda ilacın tekrar verilmesi, semptomların yeniden oluşmasına neden olmuştur.

Önerilen dozlardaki LEUCOSTIM uygulamalarına, sıklıkla kas ve iskelet sisteminden kaynaklanan özellikle medüller kemiklerdeki ağrılar eşlik eder. Bunlar zaman zaman ciddi (Yaygın-% 3) olabilmekle 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 dizürü). 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 LEUCOSTIM ile neden-sonuç ilişkisi belirlenememiştir.

LEUCOSTIM ile tedavi edilen hastalarda, seyrek kutanöz vaskülit olayları bildirilmiştir. LEUCOSTIM 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 Respiratuyar 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 alkalen fosfataz, artmış LDH, artmış ürik asit.

HIV hastalarında görülen yan etkiler

Klinik çalışmalarda, LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bütün olgularda bu durum, fiziksel muayenede hafif ya da orta derecededir 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, LEUCOSTIM tedavisi ile ilişkisi net değildir.

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları:

Yaygın: Dalak büyümesi.

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu, 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 alkalen fosfotaz, 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 x 10⁹/L) donörlerin % 41'inde (Çok yaygın) gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin % 35'inde (Çok yaygın) geçici trombositopeni (Trombosit sayısı <100x10⁹/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 ve bağ doku, kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Çok seyrek: Romatid artrit alevlenmesi.

Araştırmalar

Yaygın: Artmış alkalen fosfataz, artmış LDH.

Yaygın olmayan: Artmış SGOT.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında görülen yan etkiler

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

Ciddi kronik n6tropeni hastalarında LEUCOSTIM 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), LEUCOSTIM tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra baş ağrısı ve diyare ile anemi ve burun kanaması bildirilmiştir.

Olasılıkla LEUCOSTIM 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 ile ilgili hastalıkları:

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü, kutanöz vaskülit.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu 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 lenfatik sistem 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 (\geq % 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

LEUCOSTIM'in doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir.

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

LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM, periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında LEUCOSTIM 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. LEUCOSTIM'e cevap olarak insan vücudu tarafından üretilen nötrofiller, kemotaktik ve fagositik işlevlere yönelik testlerle gösterildiği gibi, normal veya artmış işleve sahiptir. LEUCOSTIM tedavisinin kesilmesinden sonra, dolaşımdaki nötrofil sayısı 1-2 gün içinde % 50 oranında azalır ve 1-7 gün içinde normal seviyelere gelir.

LEUCOSTIM 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.

LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM kullanımı, hematopoetik projenitör hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan otolog periferik kan projenitör 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.

LEUCOSTIM ile harekete geçirilmiş allojeneik periferik kan projenitör 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 LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM kullanımı, normal nötrofil sayılarının kalıcı olmasını sağlayarak, antiviral ve/veya diğer miyelosupresif ilaçların planlanmış doz uygulamalarının yapılabilmesine imkan verir. LEUCOSTIM 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 subkütan 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/dk/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 subkütan yolla verilmiş olsun, filgrastim dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif doğrusal bir bağlantı vardır. Tavsiye edilen dozların subkütan yolla verilmesinden sonra, serum konsantrasyonları 8-16 saat süreyle 10 mg/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/dk 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 güvenilirlik verileri

Karsinojenisite:

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

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

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

Teratojenisite:

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda LEUCOSTIM'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

Asetik asit
D-Mannitol
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

Seyreltilmiş LEUCOSTIM cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir. Ancak % 5 glukoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM 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 LEUCOSTIM çözeltilerinin saklama koşulu için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

LEUCOSTIM 30 MIU S.C./I.V. kullanıma hazır enjektör, 1.0 mL; 1, 5 veya 10 adet

Kullanıma hazır enjektörler Tip I kalite camdan üretilmişlerdir. Enjektörün ucunda paslanmaz çelik bir iğne mevcuttur.

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

Kullanıma hazır enjektörü şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

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

LEUCOSTIM kullanıma hazır enjektörler 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

Dem İlaç San.ve Tic.A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 02164284029
Faks: 02164284069
Web: <http://www.demilac.com.tr>

8. RUHSAT NUMARASI

128/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ