Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/134/nivestim-30-mu-0-5-ml-sc-iv-enjeksiyonluk-cozel
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L03AA02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİVESTİM 30 MU/0.5 ml SC/IV Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir enjeksiyona hazır enjektör 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 aminoasit içerir. Filgrastim, *Escherichia coli* bakterisinin genetik olarak değiştirilmiş laboratuar suşunda, granülosit koloni-uyarıcı faktör için bir gen eklenmesiyle üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler (mL başına)

Sorbitol..... 50 mg
Sodyum hidroksit..... pH ayarı için yeterli miktar
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona hazır enjektör, 0.5 ml
Partikülsüz, steril apirojen berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi:
NİVESTİM, 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 komplikasyonlarda endikedir. (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon)
Sitotoksik kemoterapi alan erişkinlerde ve çocuklarda filgrastimin güvenliliği ve etkililiği benzerdir.

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu:
NİVESTİM, allojenik 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 hematopoietik iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik uygulamalar için endikedir.

Ciddi kronik nötropeni:

Uzun dönem NİVESTİM kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS)≤ 0.5 x 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 :
NİVESTİM, ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için, kalıcı nötropeninin (MNS ≤1.0 x 10^9/L) tedavisinde endikedir.

Akut miyeloid lösemi (AML):
NİVESTİM, indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisi gören hastalarda nötropeni süresinin ve ilgili klinik sekelin azaltılmasmda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
NİVESTİM 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 hematolojik 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 NİVESTİM dozu 0.5 MU (5 mikrogram) kg/gün'dür. İlk NİVESTİM dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. NİVESTİM 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 NİVESTİM 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, NİVESTİM tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, NİVESTİM tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce NİVESTİM tedavisinin erken kesilmemesi tavsiye edilir. (Çocuklarda kullanım için Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediyatrik popülasyon).

Miveloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı
NİVESTİM'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. NİVESTİM, 20 mL % 5'lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2. Uygulama şekli/Seyreltme talimatları).

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

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

Nötrofil sayısı	NİVESTİM Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün> 1.0×10^9/L	0.5 MU/kg/gün'e düşürülmelidir.
Sonra, MNS, ardı ardına 3 gün daha > 1.0×10^9/L'de kalırsa	NİVESTİM uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında < 1.0×10^9/L'ye düştüğü takdirde, NİVESTİM 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 NİVESTİM 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. NİVESTİM, 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. NİVESTİM uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen NİVESTİM 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 <0.5×10^9/L'den >5.0×10^9/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, NİVESTİM ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5.gün başlatılmalı ve 4×10^6 $CD34^+$ hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için, gerekirse 6.güne kadar sürdürülmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda NİVESTİM'in 16 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde güvenliliği ve etkililiği 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 enfeksiyona bölünerek subkutan yolla verilen 1.2 MU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nötropeni:
Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enfeksiyona bölünerek subkutan yolla verilen 0.5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür.

Doz ayarlaması :
NİVESTİM nötrofil sayısı 1.5 x 10^9/L'ye ulaşıncaya ve bu düzeyde tutuluncaya kadar subkutan enjeksiyonlar halinde her gün 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 NİVESTİM 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 NİVESTİM 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. > 2.0 x 10^9/L düzeyinde

nötrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda > 2.0 x 10^9/L MNS düzeyini sürdürebilmek için, ortanca uygulama sıklığı haftada 3 gün olmak üzere, haftada 1 gün ile 7 gün arasında, 30 MU (300 mikrogram)/ gün dozunda verilmesi gerekmiştir.
> 2.0 x 10^9/L'lik bir MNS düzeyinin korunması için, uzun dönem uygulama gerekli olabilir.

Uygulama şekli:
İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon.
Ürünün uygulanması ile ilgili talimatlar:

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

Seyreltme talimatları:
NİVESTİM, çökme (presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (% 0.9 NaCl) içinde seyreltilmez.

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

NİVESTİM (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 adsorbsiyon 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 filgrastim 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:
NİVESTİM'in güvenlilik ve etkililiği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

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

Filgrastimin güvenlilik ve etkililiği, 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında:
Yenidoğanlarda güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.
Uzun dönem NİVESTİM 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 çalışma verileri filgrastimin sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkinliği ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik 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

Filgrastimin güvenlilik ve etkililiği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Filgrastim ile yapılan klinik deneyler az sayıda yaşlı hastayı 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 NİVESTİM kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
NİVESTİM sitotoksik kemoterapi dozunu bilinen dozaj rejimlerinin ötesine artırmakta kullanılmamalıdır.

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

Filgrastim ile tedavi gören hastalarda anaflaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere ilk ya da daha sonraki tedavilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Klinik bakımdan önemli aşırı duyarlılığı olan hastalarda filgrastim tedavisini daimi olarak durdurunuz. Filgrastim ya da pegfilgrastime aşırı duyarlılık hikayesi olan hastalara uygulamayınız.

Diğer tüm proteinlerde olduğu gibi NIVESTIM için de potansiyel immünojenisite riski söz konusudur. Filgrastime karşı antikor oluşma oranı genellikle düşüktür. Tüm biyolojik ajanlarda oluşması beklenilen bağlayıcı antikor oluşabilir, ancak bu nötralize edici aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

Sağlıklı kişilerde ve kanser hastalarında G-CSF uygulanmasından sonra aortit rapor edilmiştir. Deneyimlenen belirtiler, ateş, karın ağrısı, kırıklık, sırt ağrısı ve artmış enflamasyon göstergeleridir (C-reaktif protein ve beyaz kan hücresi sayımı). Çoğu vakada aortit bilgisayarlı tomografi (CT scan) ile teşhis edilmiştir ve genellikle G-CSF durdurulduktan sonra düzelmiştir (Bkz. 4.8).

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

Filgrastimin miyelodisplastik sendromda veya kronik miyeloid lösemide etkililik ve güvenliliği tespit edilmemiştir.
NİVESTİM bu durumlarda endike değildir. Kronik miyeloid löseminin blast transformasyonunun tanısını akut miyeloid lösemiden ayırt etmek için özel dikkat gösterilmelidir.

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

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

Diğer özel önlemler
Altı aydan fazla NİVESTİM 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. NİVESTİM 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.
Filgrastim ve pegfilgrastim alan hastalarda glomerulonefrit rapor edilmiştir. Genellikle doz azaltıldıktan sonra veya filgrastim ve pegfilgrastim tedavisi durdurulduktan sonra glomerülonefrit düzelmiştir.

Kanser hastalarında özel önlemler

Filgrastim uygulandıktan sonra yaygın olmayan splenomegali veya dalak rüptürü vakaları rapor edilmiştir, splenik rüptür vakalarının bazıları ölümcül olmuştur. Filgrastim kullanan kişi eğer sol üst karın bölgesinde ve/veya omuz ucunda ağrı bildirirse dalak büyümesi veya rüptürü olasılığı değerlendirilmelidir.

Lökositoz:
0.3 MU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda filgrastim alan hastaların %5'inden daha azmda 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, NİVESTİM tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin 50 x 10^9/L üzerinde ise, NİVESTİM tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan PKPH mobilizasyonu için uygulanan NİVESTİM 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 NİVESTİM ile tedavi, miyelosupresif 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.

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

Diğer özel önlemler:
Filgrastimin miyeloid progenitörün önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. NİVESTİM, 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 filgrastim) aynı hasta grubu üzerinde karşılaştıran herhangi bir prospektif randomize çalışma yürütülememiştir. Gerek hastalar arasında, gerek $CD34^+$ hücrelerinin laboratuvar tahlil sonuçları arasındaki değişkenlik düzeyi, çalışmalar arasında bir karşılaştırma yapmanın güçlüğünü ortaya koymaktadır. Bu nedenle uygun bir yöntem önermek zordur. Mobilizasyon yönteminin seçiminde, her hasta için bireysel olarak yürütülen tedavinin amaçlarıyla paralel bir yaklaşım sağlanmalıdır.

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar:
Daha önce yoğun miyelosupresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2.0 \times 10^6/CD34^+$ 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 filgrastimin 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:
NİVESTİM 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 laboratuarlarda 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 laboratuar elverişlilik kriterlerine sahip donörlerde, hematolojik değerler ve enfeksiyöz hastalık konularına özel bir dikkat gösterilerek düşünülmelidir.

16 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde normal donörlerde filgrastimin güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.
Eğer lökosit sayıları >70 x 10^9/L düzeyine yükselirse, NİVESTİM 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 dikkatle 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. Şüphenilen veya teyit edilmiş pulmoner advers olaylar halinde, NİVESTİM tedavisinin kesilmesi düşünülmeli ve gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

NİVESTİM ile mobilize edilmiş allojeneik PKPH alıcılarında özel önlemler
Güncel veriler, allojeneik PKPH grefti ve alıcı arasındaki immunolojik 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 NİVESTİM tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı 100.000/ mm^3'ün altına düşen hastalarda NİVESTİM 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.

Filgrastim ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıcaklıkta (yaklaşık % 3) miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropenisi olan hastalarda gözlenmiştir. MDS ve lösemi bu hastalığın doğal komplikasyonlarıdır ve NİVESTİM tedavisi ile ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık % 12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir. Hastalarda morfolojik ve sitogenetik kemik iliği incelemelerinin düzenli aralıklarla (yaklaşık olarak her 12 ayda bir kez) yapılması tavsiye edilir.

Diğer özel önlemler
Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır.

Filgrastim uygulamasını takiben çok yaygın olarak splenomegali rapor edilmiştir ve yaygın olarak dalak rüptürü rapor edilmiştir. Filgrastim alan kişi eğer sol üst karın bölgesinde ve/veya omuz ucunda ağrı bildirirse dalak büyümesi veya rüptürü olasılığı değerlendirilmelidir.

Splenomegali, doğrudan doğruya filgrastim tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, hastaların yüzde otuz birinin (% 31) palpabl splenomegalisi olduğu saptanmıştır. Radyografik olarak saptanan dalaktaki hacim artışı, NİVESTİM 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 etkililiği belirlenmemiştir.

<u>HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler</u>

Filgrastim uygulamasını takiben yaygın olarak splenomegali rapor edilmiştir. Filgrastim alan kişi eğer sol üst karın bölgesinde ve/veya omuz ucunda ağrı bildirirse dalak büyümesi veya rüptürü olasılığı değerlendirilmelidir.

Kan sayımları :
NİVESTİM tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında, mutlak nötrofil sayısı (MNS) yakından izlenmelidir. Bazı hastalar NİVESTİM'in başlangıç dozuna çok hızla yanıt verebilirler ve nötrofil sayıları önemli oranda artabilir. NİVESTİM 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 MU (300 mikrogram)/gün dozunda aralıklı filgrastim 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 NİVESTİM uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk :
Tek başına NİVESTİM ile tedavi, miyelosüpresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiyi düzeltmez. NİVESTİM 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, NİVESTİM uygulamasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. NİVESTİM'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 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 NİVESTİM kullanımını göz önüne almalıdır.

<u>Tüm hastalar</u>
NİVESTİM sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen filgrastimin güvenlilik ve etkililiği kesin olarak belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önünde alındığında, NİVESTİM'in, sitotoksik kemoterapiden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. NİVESTİM 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, filgrastimin etkisini potansiyalize etme olasılığı vardır. Her ne kadar bu etkileşme tam olarak araştırılmamış ise de, böyle bir etkileşmenin zararlı olduğu yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Filgrastimin gebe kadınlarda 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 filgrastim tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi
Filgrastimin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin çocuğa olan yararı ile tedavinin anneye olan yararı dikkate alınarak, ya emzirmeyi ya da filgrastim tedavisini kesmek üzere bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Filgrastim erkek ve dişi sıçanlarda üremeyi ve fertiliteyi etkilememiştir (Bkz. 5.3).

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 (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

a. Güvenlik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda 183 kanser hastası ve 96 sağlıklı gönüllü Nivestim'e maruz kalmıştır. Bu klinik çalışmalarda gözlemlenen filgrastimin güvenlilik profili bu çalışmalarda kullanılan referans ürünün güvenlilik profiliyle uyum içindedir.

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 de bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında, filgrastim ile ilişkilendirilebilen en yaygın istenmeyen etkiler kemik ağrısı, genel kas-iskelet ağrısı ve dalak büyümesidir. Filgrastim 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, filgrastim 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 (≥1/10000 ila < 1/1000)	Çok seyrek (<1/10000)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Dalak rüptürü[a] Splenomegali[a,e] Orak hücre krizi[a]		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		İlaca aşırı duyarlılık[a]	Graft versus host hastalığı[b]		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kan ürik asit artışı Kan laktat dehidrojenaz artışı İştahta azalma veya artma[a]		Psödo gut[a]		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı[a]				
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon	Veno-okluzif hastalık[d] Sıvı hacmi bozuklukları Kapiler kaçış sendromu hastalığı[a]	Aortit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Orofarenjal ağrı[a] Öksürük[a] Dispne	Hemoptizi [c]	Akut respiratuar distres sendromu [a] Solunum yetmezliği [a] Pulmoner ödem[a] İnterstisyel akciğer hastalığı[a] Akciğer infiltrasyonu		

			Pulmoner kanama		
Gastrointestinal kanama	İshal[a] Kusma[a] Kabızlık[a] Bulantı[a]				
Hepatobiliyer hastalıklar	Gamma-glutamil transferazda artış Kan alkalin fosfatta artış				
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü[a] Alopesi[a]		Sweets sendromu Kutanöz vaskülit[a]		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı[c]		Romatoid artritin alevlenmesi		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri	İdrar anormalliği Glomerülonefrit		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni[a] Yorgunluk[a] Mukoza Enflamasyonu Ağrı[a]	Göğüs ağrısı[a]			

[a] Bölüm c'ye bakınız
[b] Allojenik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvDH ve ölümler bildirilmiştir (c bölümüne bakınız)
[c] Kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.
[d] Kemik iliği naklinden veya PKPH sonrası hastalarda pazarlama sonrası dönemde gözlenen vakalar
[e] Klinik çalışma döneminde gözlenen vakalar

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyonlar**				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1000 ila < 1/100)**	**Seyrek (≥1/10000 ila < 1/1000)**	**Çok seyrek (<1/10000)**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni[a] Lökositoz[a]	Dalak büyümesi[a]	Dalak rüptürü[a] Orak hücre krizi[a]		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon Şiddetli alerjik reaksiyon		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi (kan ürik asit artışı)		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı				
Vasküler hastalıklar			Kapiler kaçış sendromu hastalığı[a]	Aortit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne	Pulmoner kanama Hemoptiz Akciğer infiltrasyonu Hipoksi		
Hepatobiliyer hastalıklar		Kan alkalin fosfatta artış	Aspartat aminotransferazda artış		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı[b]		Romatoid artritte kötüleşme		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		~~Disüri~~	Glomerülonefrit		

[a] Bölüm c'ye bakınız

[b] Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

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 (≥1/10000 ila < 1/1000)**	**Çok seyrek (<1/10000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Dalak büyümesi[a] Anemi	Trombositopeni[a] Dalak rüptürü[a]	Orak hücre krizi[a]		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperürisemi Kan şekeri düşüşü				

	Kan laktat dehidrojenaz artışı				
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı				
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Epistaksis				
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare				
Hepatobilier 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 [b] Artralji	Osteoporoz			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Hematüri Glomerülonefrit	Proteinüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon yerinde reaksiyon			

[a] Bölüm c'ye bakınız

[b] Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

HIV hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	**Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1000 ila < 1/100)**	**Seyrek (≥1/10000 ila < 1/1000)**	**Çok seyrek (<1/10000)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Dalakta büyüme[a]	Orak hücre krizi[a]		
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı[b]				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					Glomerülonefrit

[a] Bölüm c'ye bakınız

[b] Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

c. Seçilmiş advers etkilerin tanımlanması

Allojenik 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, filgrastimin sitotoksik kemoterapiye bağlı yan etkilerin sıklığını artırmadığı saptanmıştır. Filgrastim/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, farengolarengial ağrı (orofarenj ağrısı), kabızlık ve ağrı bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde kutanöz vaskülit filgrastim ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Filgrastim 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.

Filgrastim uygulamasını takiben yaygın olmayan splenomegali ve dalak rüptürü bildirilmiştir. Bazı rüptür vakaları ölümcül olmuştur.

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 filgrastim 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.

Filgrastim 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 filgrastim 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 filgrastim 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, filgrastim tedavisi ile ilişkisi net değildir.

d. Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler filgrastimin güvenlilik ve etkililiğinin sitotoksik kemoterapi alan erişkinler ve çocuklarda benzer olduğunu göstermektedir ve bu da filgrastim farmakokinetiklerinde yaşla ilişkili farklılıklar olmadığını göstermiştir. Tutarlı olarak bildirilen tek advers etki kas-iskelet ağrısıdır, bu da erişkin popülasyondaki deneyimden farklı değildir.
Pediyatrik kişilerde filgrastim 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 güvenlilik ve etkililik genel farklılıklar gözlenmemiştir ve klinik deneyimde yaşlı ve genç erişkin hastalar arasında yanıt farkı tanımlanmamıştır. Diğer onaylı filgrastim endikasyonları için, geriyatrik kişilerde filgrastim kullanımını değerlendirmek için yeterli veri yoktur.

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

Şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Filgrastimin doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir. Filgrastim 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
Bu bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması
İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü, kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren NİVESTİM, periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit

sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında NİVESTİM dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında minör bir artışa neden olur. Bu hastaların bazılarında tedaviye başlamadan önce eozinofili veya bazofili mevcuttur.

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

Filgrastim 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 hastaneden kalış süresi ve daha az antibiyotik kullanımını gerektirir.

Filgrastim 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 filgrastim kullanımı, hematopoetik progenitör hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan otolog periferik kan progenitör hücreleri (PKPH) toplanarak, yüksek doz sitotoksik tedavi sonrasında, kemik iliği nakli yerine ya da kemik iliği nakline ek olarak infüzyonla verilebilir. PKPH infüzyonu, hemorajik komplikasyonların gelişme riskinin süresini ve trombosit transfüzyon ihtiyacını azaltarak hematopoetik iyileşmeyi hızlandırır.

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

Ciddi kronik nötropenisi (Ciddi konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve idiyopatik nötropeni) olan çocuk ve erişkin hastalarda filgrastim kullanılması, periferik kandaki mutlak nötrofil sayısında uzun süre devam eden bir artışa yol açar; enfeksiyonlar ve buna bağlı olaylarda azalma görülür.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda filgrastim kullanımı, normal nötrofil sayılarının kalıcı olmasını sağlayarak, antiviral ve/veya diğer miyelosupresif ilaçların planlanmış doz uygulamalarının yapılabilmesine imkan verir. Filgrastim ile tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda, HIV replikasyonunun arttığı yönünde herhangi bir kanıt yoktur.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ile olduğu gibi, G-CSF insan endotel hücreleri üzerinde, *in vitro* ortamda uyarıcı özellik göstermiştir.

Akut lösemili hastalarda allojenik kemik iliği transplantasyonundan sonra G-CSF kullanımını değerlendiren bir retrospektif Avrupa çalışmasında, GvHD riskinde artışa, tedaviye bağlı mortalite artışına ve G-CSF uygulandığında mortaliye işaret edilmiştir. Akut ve kronik miyelojen lösemili hastalarda yapılan uluslararası bir başka çalışmada, GvHD riski

üzerinde bir etki , tedaviye bağlı mortalite ve mortalite görülmemiştir. Allojenik transplantasyon çalışmalarının meta analizinde, dokuz prospektif randomize çalışma, 8 retrospektif çalışma ve 1 vaka kontrollü çalışma buna dahildir, akut GvDH riski, kronik GvDH riski ya da erken tedaviye bağlı mortalite riskleri üzerinde bir etki tespit edilmemiştir.

Kemi iliği transplantasyonundan sonra G- CSF ile tedaviyi takiben tedaviye bağlı mortalite ve GvHD nisbi riski (%95 CI)					
Yayın	Çalışma dönemi	sayı	Akıt Grade II-IV GvHD	Kronik GvHD	Tedaviye bağlı mortalite
Meta analiz (2003)	1986-2001[a]	1198	1.08 (0.87,1.33)	1.02 (0.82, 1.26)	0.70 (0.38, 1.31)
Avrupa retrospektif çalışması (2004)	1992 -2002[b]	1789	1.33 (1.08,1.64)	1.29 (1.02, 1.61)	1.73 (1.30, 2.32)
Uluslararası retrospektif çalışma (2006)	1995 -2000[b]	2110	1.11 (0.86, 1.42)	1.10 (0.86,1.39)	1.26 (0.95, 1.67)

[a] Analiz bu dönemdeki kemik iliği transplantasyonu ile ilgili çalışmaları kapsar; bazı çalışmalar GM-CSF kullanmıştır.
[b] Analiz bu dönemde kemik iliği transplantasyonu olan hastaları kapsar

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler

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

Dağılım:
Uygulama yolundan bağımsız olarak 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 klerensindeki bu artma doza bağlıdır ve artışın büyüklüğü, alıcılardaki nötrofilin 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 vetmezliği:
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

Filgrastim 1 yıl kadar tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında incelenmiştir, beklenen farmakolojik etkinliğe bağlı olarak değişiklikler ortaya çıkmıştır, bunlar lökosit artışı, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstra meduller granülopoizeis ve dalak büyümesidir. Tedavi durdurulduktan sonra bu etkiler geriye dönmüştür.

Filgrastimin doğum öncesi gelişim üzerindeki etkileri tavşan ve sıçanlarda incelenmiştir. Organogenez sırasında tavşanlara intravenöz yoldan filgrastim uygulanmış (günde 80 mikrogram /kg), anne üzerinde toksik etkili olmuş, spontan düşük artmış, emplantasyon sonrası kayıp olmuş, ortalama canlı yavru ebadı ve fetal ağırlık düşmüştür.
Bir başka filgrastim ürünü için yayınlanan bir rapora göre, günde 100 mikrogram /kg dozda bulgular karşılaştırılabilir olmuş artı fetüsün anormal gelişim bozuklukları daha fazla görülmüştür, bu doz anne için toksik dozdur ve sistemik maruziyet, hastaya uygulanan 5 mikrogram / kg/ gün klinik dozundan yaklaşık 50 – 90 defa daha fazladır. Bu çalışmada embriyo- fetüs üzerindeki toksisiteye bağlı yan etkilerin olmadığı doz düzeyi günde 10

mikrogram / kg. dir, sistemik maruziyet klinik dozlarda tedavi gören hastaların sistemik maruziyetinin yaklaşık 3-5 katına tekabül etmektedir.

Gebe sıçanlarda günlük 575 mikrogram /kg dozunda annede ve fetüsde toksisite gözlemlenmemiştir. Doğum öncesi ve laktasyon döneminde filgrastim verilen sıçanların dışarıya uyumu ve büyümeleri gecikmiş (≥ 20 mikrogram /kg / gün) ve yaşam süreleri (100mikrogram / kg/gün) biraz kısalmıştır.

Filgrastimin erkek ve dişi sıçanların fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit glasiyel
Sodyum hidroksit
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

NİVESTİM, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekiyorsa NİVESTİM % 5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.

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

6.3. Raf ömrü

30 ay

Seyreltilmiş NİVESTİM çözeltileri hazırlandıktan sonra 2-8 °C arasında buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan ürün açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C arasında (buzdolabında) saklayınız.
Dondurmayınız. Hazır şırıngayı ambalajında saklayıp ışıktan koruyunuz.

İlacın 24 saate kadar kazara dondurucu sıcaklığa maruz kalması NİVESTİM'in stabilitesini etkilemez. Donmuş şırıngalar, çözündürülüp sonraki kullanım için buzdolabında saklanabilir. Eğer NİVESTİM 24 saatten fazla dondurucu sıcaklığa maruz kalır ya da birden fazla kez dondurulursa kullanılmamalıdır. Ürün raf ömrü geçmediği sürece ayakta tedavi kullanımında buzdolabı yerine oda sıcaklığında (25 °C'nin üstünde olmamalı) bir kereye mahsus 48 saate kadar saklanabilir. Bu sürenin sonunda ürün buzdolabına geri konulmamalı ve imha edilmelidir.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Hazır şırınga (Tip I cam), enjeksiyon iğnesi (paslanmaz çelik) ve iğne koruyucusu ile 0.5 ml enjeksiyon/infüzyon için çözelti içermektedir.
Ambalaj ölçüleri 1,5 ve 10 hazır şırıngadır.

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.

NİVESTİM kullanıma 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
ORNA İlaç, Tekstil, Kimyevi Maddeler Sanayii ve Dış Ticaret Ltd. Şti
Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sok. Arın iş Merkezi
No:9/4-5-6, Kavacık- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

29.09.2016 - 2016/714

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 29.09.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 29.09. 2021

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ