

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARVUS 30 MIU/0.5 mL IV İnfüzyon/SC Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör 0.5 mL'de 30 milyon ünite (30 MIU = 300 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, non-glikozile rekombinant metiyonil insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü) içerir.

Filgrastim yüksek derecede saflaştırılmış non-glikozile bir protein olup 175 amino asit içerir. Filgrastim, *Escherichia coli* bakterisinin genetik olarak değiştirilmiş laboratuvar suşunda, granülosit koloni-uyarıcı faktör için bir gen eklenmesiyle üretilmiş bir biyobenzerdir.

#### Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör  
Berrak, renksiz ya da hafif sarımsı renkli sıvıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

PARVUS, 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/ Pedyatrik popülasyon)

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu

PARVUS, allojeneik periferik kan progenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan progenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla veya kemik iliği baskılayıcı kemoterapiyi takip eden periferik

kan progenitör hücre infüzyonu ile sağlanan hematopoetik iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik uygulamalar için endikedir.

#### Ciddi kronik nötropeni

Uzun dönem PARVUS 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

PARVUS, ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için, kalıcı nötropeninin (MNS  $\leq 1.0 \times 10^9/L$ ) tedavisinde endikedir.

#### Akut miyeloid lösemi (AML)

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

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PARVUS tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematolojide deneyimli, gerekli diyagnostik donanımına sahip onkoloji merkezleriyle işbirliği halinde uygulanmalıdır. Mobilizasyon ve aferez prosedürleri bu sahada kabul edilebilen deneyime sahip ve de hematopoetik progenitör hücrelerin doğru olarak monitorize edilebildiği onkoloji-hematoloji merkezleriyle işbirliği içinde yapılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Tavsiye edilen PARVUS dozu 0.5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk PARVUS dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. PARVUS 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 PARVUS 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, PARVUS tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, PARVUS tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara

ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce PARVUS 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 PARVUS'un 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. PARVUS, 20 mL %5'lik glikoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (Bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları).

PARVUS'un 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 filgrastimin etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Nötrofil Sayısı	PARVUS 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	PARVUS uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $<1.0 \times 10^9 /L$ 'ye düştüğü takdirde, PARVUS dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	

MNS = mutlak nötrofil sayısı

Periferik kan progenitor 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 PARVUS 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. PARVUS, 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. PARVUS uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen PARVUS 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 progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, PARVUS ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> 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 filgrastimin 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/ Pediatrik 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

PARVUS nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/L$ 'ye ulaşıncaya ve bu düzeyde tutuluncaya kadar subkutan enjeksiyonlar halinde hergün verilmelidir. Bu cevap elde edildikten sonra, bu düzeyin korunması için gereken en düşük etkili doz belirlenmelidir. Yeterli nötrofil sayısının korunabilmesi için uzun bir süre günlük enjeksiyonların sürdürülmesi gerekir. 1-2 haftalık tedaviden sonra, başlangıç dozu hastanın cevabına göre iki katına çıkarılabilir veya yarıya düşürülebilir. Bundan sonra doz, nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/L$  ile  $10 \times 10^9/L$  arasında olacak şekilde, her 1-2 haftada bir, her hasta için bireysel olarak ayarlanabilir. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda, doz artırımını için daha hızlı bir şema izlenebilir.

Klinik deneylerde, tedaviye cevap veren hastaların %97'sinde  $\leq 24$  mikrogram/kg/gün düzeyindeki dozlarla tam bir cevap elde edilmiştir.

Ciddi kronik nötropenili hastalara 24 mikrogram/kg/gün'ü aşan dozlarda filgrastim verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

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

## HIV enfeksiyonu

### Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen PARVUS başlangıç dozu, günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0.1 MIU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nötrofil sayısına ( $MNS > 2.0 \times 10^9/L$ ) ulaşıncaya kadar ve bu düzey sürdürülmek üzere, en fazla 0.4 MIU (4 mikrogram)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

Klinik çalışmalarda, hastaların %90'dan fazlası bu dozlarda yanıt vermiştir ve 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 sürdürecekt 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,  $>2.0 \times 10^9 /L$  MNS düzeyini sürdürebilmek için, ortanca uygulama sıklığı haftada 3 gün olmak üzere, haftada 1 gün ile 7 gün arasında, 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda verilmesi gerekmiştir.  $>2.0 \times 10^9/L$ 'lik bir MNS düzeyinin korunması için, uzun dönem uygulama gerekli olabilir.

### Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon.

Ürünün uygulanması ile ilgili talimatlar:

- Şiddetli çalkalamadan kaçınınız.
- Kullanmadan önce çözelti görsel olarak incelenmelidir. Sadece partikülsüz, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.
- PARVUS kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

### Seyreltme talimatları:

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

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

PARVUS (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 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

Filgrastimin güvenilirlik ve etkililiği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

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

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Uzun dönem PARVUS 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 güvenilirlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediyatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri filgrastimin sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkililiği 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 progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda

Filgrastimin güvenilirlik ve etkililiği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir. Filgrastim 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 içerdiiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda PARVUS kullanımı kontrendikedir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PARVUS sitotoksik kemoterapi dozunu bilinen dozaj rejimlerinin ötesine artırmakta kullanılmamalıdır.

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

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi PARVUS için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

Filgrastime karşı antikör oluşma oranı genellikle düşüktür. Tüm biyolojik ajanlarda oluşması beklenen bağlayıcı antikörler oluşabilir ancak bu nötralize edici aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

#### 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 güvenilirliği tespit edilmemiştir.

PARVUS bu durumlarda endike değildir. Kronik miyeloid lösemisinin blast transformasyonunun tanısını akut miyeloid lösemiden ayırt etmek için özel dikkat gösterilmelidir.

Sekonder AML hastalarında güvenilirlik ve etkililik verilerinin kısıtlı olması nedeniyle, PARVUS dikkatle uygulanmalıdır.

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

#### Diğer özel önlemler

Altı aydan fazla PARVUS 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 pul 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. PARVUS tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

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

Kanser hastalarında özel önlemler

Lökositoz

0.3 MIU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda filgrastim 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, PARVUS tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin  $50 \times 10^9/L$  üzerinde ise, PARVUS tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan PKPH mobilizasyonu için uygulanan PARVUS tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması ancak lökosit sayısının  $> 70 \times 10^9/L$  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 PARVUS ile tedavi, miyelosüpresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeniyi önlemez. Yüksek dozda kemoterapi alma riskinden dolayı (örneğin, ürün bilgilerinde belirtilen ilacın tam dozu), hasta daha büyük anemi ve trombositopeni riski altında olabilir. Trombosit sayısının ve hematokritin düzenli izlenmesi tavsiye edilir. Ciddi trombositopeniye neden oldukları bilinen ve tek başına veya kombine edilerek kullanılan kemoterapötik maddeler verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

Filgrastim 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. PARVUS, 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 (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

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

PKPH mobilizasyonu amaçlanan hastalarda özel önlemler

Mobilizasyon

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

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

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

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik progenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve progenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve karboplatin gibi ilaçların progenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması, tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da BCNU ile 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

PARVUS tedavisi uygulanan hastalarda progenitör hücre sayısının ölçülmesi aşamasında, kullanılan kantitatif yöntem özen gösterilmelidir. CD34<sup>+</sup> hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yöntem öze özgü değişkenlikler içermektedir ve başka laboratuvarlarda yürütülen çalışmalara dayanarak önerilen rakamlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İstatistiksel analiz, infüzyon yoluyla geri verilen CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> hücre/kg olması önerisi, yeterli düzeyde hematolojik yeniden yapılanma sağlandığı görülen yayınlara dayanmaktadır. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamakta gibi görünmektedir.

PKPH mobilizasyonu amaçlanan normal donörlerde özel önlemler

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

PKPH mobilizasyonu yalnızca, kök hücresi bağıışı için normal klinik ve laboratuvar elverişlilik kriterlerine sahip donörlerde, hematolojik değerler ve enfeksiyöz hastalık konularına özel bir dikkat gösterilerek düşünülmelidir.

16 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde normal donörlerde filgrastimin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

Eğer lökosit sayıları  $>70 \times 10^9/L$  düzeyine yükselirse, PARVUS uygulaması durdurulmalı ya da dozu azaltılmalıdır.

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

Normal donörlerde G-CSF kullanılmasının ardından, geçici sitogenetik modifikasyonlar gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin anlamlılığı bilinmemektedir. Yine de, malign miyeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemez. Uzun dönem güvenliliğin izlenmesini sağlamak amacıyla aferez merkezinin en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

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

Dolayısıyla dalak boyu dikkatli izlenmelidir (ör., klinik inceleme, ultrason). Donörlerde ve/veya hastalarda sol üst abdominal ağrı ve omuz başı ağrısı görüldüğünde vakalar dalak rüptürü tanısı düşünülmelidir.

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

PARVUS ile mobilize edilmiş allojeneik PKPH alıcılarında özel önlemler

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında özel önlemler

Kan hücresi sayımları

Trombosit sayısı, özellikle PARVUS tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşen hastalarda PARVUS 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 ayırım 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 sıklıkta (yaklaşık %3) miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropeni olan hastalarda gözlenmiştir. MDS ve lösemi bu hastalığın doğal komplikasyonlarıdır ve PARVUS tedavisi ile ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık %12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir. Hastalarda morfolojik ve sitogenetik kemik iliği incelemelerinin düzenli aralıklarla (yaklaşık olarak her 12 ayda bir kez) yapılması tavsiye edilir.

Diğer özel önlemler

Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır.

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

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

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

Artan dozlarda miyelosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına PARVUS ile tedavi, miyelosüpresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiyi düzeltmez. PARVUS 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, PARVUS uygulamasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. Filgrastimin 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 PARVUS kullanımını göz önüne almalıdır.

Tüm hastalar

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

PARVUS 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 güvenilirlik ve etkililiği kesin olarak belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, PARVUS'un, sitotoksik kemoterapiden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. Filgrastim ile 5-floro-urasilin birlikte uygulandığı az sayıdaki hastanın ön bulgularına göre nötropenin ağırlığı artabilir.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşimleri 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 konulmamıştır. Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelikte ancak PARVUS ile beklenen terapötik yarar fetusun karşılaşılabileceği riski mazur gösterebildiği takdirde kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Filgrastimin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. PARVUS emziren kadınlara tavsiye edilmez.

## **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda filgrastimin teratojenik olduğuna dair kanıt yoktur. Tavşanlarda embriyo kaybında artış insidansı gözlenmiştir ancak malformasyon görülmemiştir.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine olan etkilere dair çalışma yapılmamıştır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); 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).

### **a. Güvenlilik profilinin özeti**

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

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

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonunda en yaygın bildirilen istenmeyen etki kas iskelet ağrısıdır. Donörlerde filgrastim sonrasında lökositoz ve trombositopeni gözlenmiştir ve donörlerde lökoferez de gözlenmiştir. Dalak büyümesi ve dalak rüptürü de bildirilmemiştir. 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 ( $\geq 1/1000$  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 tablolı 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 nötrojeni 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 ( $\geq 1/10$ )	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 ( $< 1/10,000$ )
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			Orak hücre krizi <sup>a</sup>		
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		İlaca aşırı duyarlılık <sup>a</sup>	Graft versus host hastalığı <sup>b</sup>		
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Kan ürik asit artışı Kan laktat dehidrojenaz artışı iştahta azalma <sup>a</sup>		Psödogut <sup>a</sup>		
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı <sup>a</sup>				
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Hipotansiyon	Veno-oklüzif hastalık <sup>d</sup> Sıvı hacmi bozuklukları Kapiler kaçış sendromu hastalığı <sup>a</sup>		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Orofarenjial ağrı <sup>a</sup> Öksürük <sup>a</sup> Dispne	Hemoptiz <sup>e</sup>	Akut respiratuar distres sendromu <sup>a</sup> Solunum yetmezliği <sup>a</sup> Pulmoner ödem <sup>a</sup> İnterstisyel akciğer		

			hastalığı <sup>a</sup> Akciğer infiltrasyonu  Pulmoner kanama		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	İshal <sup>a</sup> Kusma <sup>a</sup> Kabızlık <sup>a</sup> Bulantı <sup>a</sup>				
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>	Gamma- glutamil transferazda artış Kan alkalın fosfatta artış				
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Döküntü <sup>a</sup> Alopesi <sup>a</sup>	Sweets sendromu Kutanöz vaskülit <sup>a</sup>			
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas-kemik ağrısı <sup>c</sup>		Romatoid artrit alevlenmesi		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Disüri	İdrar anormalliği		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Asteni <sup>a</sup> Yorgunluk <sup>a</sup> Mukoza enflamasyonu <sup>a</sup>	Göğüs ağrısı <sup>a</sup>	Ağrı <sup>a</sup>		

a Bölüm c'ye bakınız

b Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvHD ve ölümler bildirilmiştir (c bölümüne bakınız).

c Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atalji, 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 (≥ 1/1,000 ila < 1/100)	Seyrek (≥1/10,000 ila < 1/1,000)	Çok Seyrek (< 1/10,000)
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Trombositopeni Lökositoz	Dalak büyümesi	Dalak rüptürü		
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			Anafilaktik reaksiyon		
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi (kan ürik asit artışı)		
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı				
<b>Vasküler hastalıklar</b>			Kapiler kaçış sendromu hastalığı		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>		Dispne	Pulmoner kanama <sup>a</sup> Hemoptiz Akciğer infiltrasyonu Hipoksi		
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>		Kan alkalın fosfatta artış	Aspartat aminotransferazda artış		
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas-kemik ağrısı*		Romatoid artritte kötüleşme		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Disüri	İdrar anormalliği		

a Bölüm c'ye bakınız

\* Kemik ağrısı, sırt ağrısı, atralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

Ciddi kronik nötropeni hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )	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 ( $< 1/10,000$ )
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Dalak büyümesi Anemi	Trombositopeni	Dalak rüptürü		
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Hiperürisemi Kan ürik asit artışı Kan laktat dehidrojenaz artışı				
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı				
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Epistaksis				
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Diyare				
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	Karaciğer büyümesi Kan alkalın fosfatta artış				
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Döküntü	Kutanöz vaskülit Alopesi			
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas-kemik ağrısı * Artralji	Osteoporoz			
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Hematüri	Proteinüri		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Enjeksiyon yerinde reaksiyon			

\* Kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

HIV hastaları

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	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 ( $< 1/10,000$ )
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Dalakta büyüme			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı*				

\* Kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, uzuvlarda ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içermektedir.

c. Seçilmiş advers etkilerin tanımı

Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvHD 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, farengolarenj ağrısı (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 şekilde olduğu tahmin edilmektedir.

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

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

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

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

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut bildirilmiştir. Klinik alışma 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<sup>9</sup>/L) donörlerin %41'inde gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde geçici trombositopeni (Trombosit sayısı <100 x 10<sup>9</sup>/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 güvenilirlik 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 güvenilirlik ve etkililikte 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 reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 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). Bu bir biyobenzer üründür.

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 PARVUS, periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında filgrastim dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan 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 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.

Filgrastim 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 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.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Uygulama yolundan bağımsız olarak doz ile serum konsantrasyonu arasında pozitif doğrusal korelasyon vardır. Kanda dağılım hacmi yaklaşık 150 mL/kg'dır.

#### Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

#### Eliminasyon:

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, eliminasyon yarılanma ömürleri genel olarak 2-4 saat arasında olmuştur. İster intravenöz, ister subkutan yoldan verilmiş olsun, filgrastim klerensinin birinci derece farmakokinetiği izlediği gözlenmiştir. Filgrastimin ortalama serum eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3.5 saat, klerensi ise yaklaşık 0.6 mL/dak/kg'dır.

Uygulamanın sonlandırılmasını takiben, filgrastim konsantrasyonları 24 saat içerisinde endojen konsantrasyonlara düşer. Filgrastimin serum konsantrasyonlarındaki azalma, sağlıklı bireylerde ve kemoterapi öncesi kanserli olgularda yapılan çoklu dozlama ile kanıtlanmaktadır. Filgrastim klerensindeki bu artma doza bağlıdır ve artışın büyüklüğü, alıcılardaki nötrofilinin derecesiyle yakından ilişkili görünür. Bu durum nötrofil aracılı klerensin genişlemiş nötrofil havuzu tarafından artırılması ile tutarlı gözükmektedir. Kemoterapi sonrasında filgrastim alan bireylerde, plato serum konsantrasyonları hematopoetik iyileşmenin başlamasına dek korunur.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İster intravenöz, ister subkutan yolla verilmiş olsun, filgrastim dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif lineer bir bağlantı vardır. Tavsiye edilen dozların subkutan yolla verilmesinden sonra, serum konsantrasyonları 8-16 saat süreyle 10 ng/mL'nin üzerinde kalır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan filgrastim çalışmaları, ilacın bu hastalarda sağlıklı bireyler ile benzer farmakokinetik ve farmakodinamik

profil sergilediğini göstermiştir. Bu koşullarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Sağlıklı bireylere ve kreatin klerensi 30-60 mL/dak olan bireylere kıyasla, ESRD'li hastalarda filgrastime yüksek sistemik maruziyete doğru bir eğilim gözlenmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon:

Kemoterapi sonrasında pediyatrik hastalardaki filgrastim farmakokinetiğinin, vücut ağırlığına göre normalize edilen, aynı dozları alan yetişkinlerdeki ile benzer olması, filgrastim farmakokinetiğinde yaşla ilişkili farklılık olmadığını göstermektedir.

#### Geriyatrik popülasyon:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **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 fertilitte veya gestasyon üzerinde gözlenen bir etkisi olmamıştır.

#### **Teratojenisite:**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sorbitol (E420)

Asetik asit

Polisorbat 80

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Ürün, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse %5'lik glikoz çözeltisinde seyreltilir. %5'lik glikoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, ürün cam, PVC, poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil plastik türleri ile geçimlidir.



### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

Seyreltilen ürün 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.

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

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Enjeksiyona hazır, Tip I kalite camdan üretilmiş, ucunda paslanmaz çelik iğne bulunan 1 mL'lik 1 veya 5 adet enjektör, karton kutu ambalaj.

### **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.

PARVUS 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**

Adı : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14  
34460 Sarıyer/İstanbul

Tel No : 0 212 362 18 00

Faks No : 0 212 362 17 38

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/962

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**