

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 beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır enjektör, 0,5 mL enjeksiyonluk çözelti veya infüzyon çözeltisi içerisinde 30 milyon uluslararası ünite (30 MIU = 300 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, rekombinant metiyonil insan granulosit koloni-uyarıcı faktörü) içerir.

Filgrastim yüksek derecede saflaştırılmış non-glikolize 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 (mL başına):

Sorbitol: 50 mg
Sodyum hidroksit: pH ayarı için yeterli miktarda içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör, 0,5 mL
Partikülsüz, berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

TEVAGRASTİM® 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. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu

TEVAGRASTİM®, 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 (AKN)

Uzun süreli TEVAGRASTİM® 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 bulunan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonla ilişkili olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir.

HIV enfeksiyonu

TEVAGRASTİM®, 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)

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TEVAGRASTİM® tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematoloji alanında deneyimli, gerekli diyagnostik donanıma sahip onkoloji merkezleriyle işbirliği halinde uygulanmalıdır. Mobilizasyon ve aferez prosedürleri bu alanda kabul edilebilen deneyime sahip ve de hematopoetik progenitör hücrelerin doğru olarak monitörize edilebildiği onkoloji-hematoloji merkezleriyle işbirliği içinde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Tavsiye edilen TEVAGRASTİM® dozu 0,5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk TEVAGRASTİM® dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. TEVAGRASTİM® günlük subkutan enjeksiyon ya da %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilmiş halde 30 dakika süre ile verilen günlük intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2 Uygulama şekli/Seyreltme talimatları).

Çoğu durumda subkutan yol tercih edilmektedir. Tek doz uygulama 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 TEVAGRASTİM® 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, TEVAGRASTİM® tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, TEVAGRASTİM® tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce TEVAGRASTİM® tedavisinin erken kesilmemesi tavsiye edilir (Çocuklarda kullanım için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı

TEVAGRASTİM®'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla verilen 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilen 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gündür. TEVAGRASTİM®, 20 mL %5'lik glukoz çözeltisi içinde seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Uygulama şekli/Seyreltme talimatları).

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

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

Nötrofil Sayısı	TEVAGRASTİM® Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün $>1,0 \times 10^9/L$	0,5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'e düşürülmelidir
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha $>1,0 \times 10^9/L$ 'de kalırsa	TEVAGRASTİM® uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $<1,0 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü takdirde, TEVAGRASTİM® dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	
MNS= Mutlak nötrofil sayısı	

Periferik kan progenitör hücrelerinin (PKPH) mobilizasyonu amaçlanan hastalarda kullanımı
Miyelosupresif ya da miyeloablatif tedavi uygulanan ve bunu izleyerek kemik iliği nakli yapılsın ya da yapılmıyın, olog PKPH nakli gerçekleştirilen hastalarda PKPH'lerinin mobilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılır.

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen TEVAGRASTİM® dozu 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da 5-7 gün süreyle, günlük tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. TEVAGRASTİM® infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 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. TEVAGRASTİM® uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen TEVAGRASTİM® dozu, 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, TEVAGRASTİM® ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün

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

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda TEVAGRASTİM®'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 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

TEVAGRASTİM®, nötrofil sayısı $1,5 \times 10^9/L$ '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 $1,5 \times 10^9/L$ 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 $\leq 2,4$ MIU (24 mikrogram)/kg/gün düzeyindeki dozlarla tam bir cevap elde edilmiştir.

Ciddi kronik nötropenili hastalara 2,4 MIU (24 mikrogram)/kg/gün'ü aşan dozlarda filgrastim verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

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

HIV enfeksiyonu

Nötropeninin düzeltilmesi

Önerilen TEVAGRASTİM® başlangıç dozu, günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0.1 MIU (1 mikrogram)/kg/gündür. 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 vermiş ve nötropeninin ortanca değeri olarak 2 gün içerisinde düzelmesi sağlanmıştır.

Az sayıda hastada (<%10), nötropeninin düzelmesini sağlamak için 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/güne kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecektir en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. $>2,0 \times 10^9/L$ düzeyinde nötrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, $>2,0 \times 10^9/L$ MNS düzeyini sürdürebilmek için, ortalama 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 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.
- TEVAGRASTİM® kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

Seyreltme talimatları:

TEVAGRASTİM® çökme (presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (%0,9 NaCl) içinde seyreltilmez.

Gerektiğinde, TEVAGRASTİM® 50 mg/mL %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilebilir. 0,2 MIU/mL'den (2 mikrogram/mL) daha düşük konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

TEVAGRASTİM® 1,5 MIU/mL'nin (15 mikrogram/mL) altında konsantrasyonlara seyreltilmiş ise, 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'den (300 mikrogram) az toplam filgrastim dozları, %20 (200 mg/mL) insan albümin solüsyonunun (Ph. Eur.) 0,2 mL'si eklenerek verilmelidir. 0,2 MIU (2 mikrogram)/mL'den daha düşük konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

Kullanıma hazır enjektörlerin iğne emniyet muhafazası ile kullanılması

Kullanıma hazır enjektörler iğne emniyet muhafazası içerir. İğne emniyet muhafazası enjeksiyondan sonra iğne batmalarını önlemek için iğnenin kapatılmasında kullanılır. Bu enjektörün normal işlevini engellemez.

Tüm doz verilmeye kadar pistonu yavaşça ve eşit şekilde, sonuna kadar bastırılır. Pistona baskı uygulanırken, enjektör hastadan çıkartılır. Piston serbest bırakıldığında, iğne emniyet muhafazası ile iğne kapatılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları ağır derecede bozulmuş olan 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

TEVAGRASTİM®'in güvenlik ve etkililiği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda TEVAGRASTİM®'in güvenlik ve etkililiği, 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Uzun dönem TEVAGRASTİM® 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. Bölüm 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 hastası olduğu bu yaş grubunda tedavinin etkili olduğu açıktır. Ciddi kronik nötropeni nedeniyle tedavi gören pediyatrik hastalarda güvenlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediyatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri filgrastimin sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkililiğinin ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik hastalardaki tavsiye edilen doz mielosupresif sitotoksik kemoterapi gören yetişkinlerle aynıdır.

Geriatrik popülasyon:

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda TEVAGRASTİM®'in güvenlik ve etkililiği, 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

TEVAGRASTİM® ile yapılan klinik deneyler az sayıda yaşlı hastayı da içermiş, ancak bu grup üzerinde özel araştırmalar yapılmamıştır. Bu nedenle kesin doz tavsiyesi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

E. coli kaynaklı proteinlere, filgrastim veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda TEVAGRASTİM® kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

TEVAGRASTİM®, anormal sitogenetik bulguları ve ciddi konjenital nötropeni (Kostman sendromu) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Sağlıklı gönüllüler ve kanser hastalarında G-CSF uygulamasının ardından aortit raporlanmıştır. Karşılaşılan semptomlar, ateş, abdominal ağrı, halsizlik, sırt ağrısı ve enflamatuvar belirteçlerde (CRP (C-reaktif protein) ve lökosit sayısı gibi) artışı içermektedir. Çoğu vakada aortit, bilgisayarlı tomografi taraması ile teşhis edilir ve genellikle G-CSF'in sonlandırılmasıyla ortadan kalkar (bkz. Bölüm 4.8).

Akut miyeloid lösemi hastalarında özel önlemler

Malign hücre gelişmesi

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

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

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

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

Diğer özel önlemler

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

G-CSF uygulanması 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 ARDS ön işaretleri olabilir. TEVAGRASTİM® tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Granülosit koloni-stimüle edici faktör uygulamasından sonra kapiller kaçış sendromu rapor edilmiştir ve hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterize bir

sendromdur. Kapiller kaçış sendromu semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Glomerülonefrit

Filgrastim, lenograstim veya pegfilgrastim alan hastalarda glomerülonefrit bildirilmiştir. Genel olarak, filgrastim, lenograstim ve pegfilgrastim dozunun azaltılmasından veya ilacın bırakılmasından sonra glomerülonefrite ilişkin olaylar düzelmektedir. İdrar tahlili izlemesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Kanser hastalarında özel önlemler

Lökositoz

0,3 MIU/kg/gün (3 mikrogram/kg/gün)'ün üzerindeki dozlarda filgrastim alan hastaların %5'inden daha azında $100 \times 10^9/L$ veya daha yüksek lökosit (beyaz kan hücresi) sayısı görülmüştür. Bu lökosit sayısına bağlanabilecek direkt bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, ciddi lökositoz riski göz önünde bulundurularak, TEVAGRASTİM® tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$ üzerinde ise, TEVAGRASTİM® tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan lökosit sayısının $>70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde PKPH mobilizasyonu için uygulanan TEVAGRASTİM® tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması 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. Kullanılan spesifik kemoterapi ajanlarının kısa ürün bilgileri dikkate alınmalıdır.

Tek başına TEVAGRASTİM® ile tedavi miyelosupresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeniyi önlemez. Yüksek dozda kemoterapi alma riskinden dolayı (örn. 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, miyelosupresif ya da miyeloablatif kemoterapiyi takiben gelişen trombositopeninin derinliğinde ve süresinde azalma sağlamıştır.

Diğer özel önlemler

Filgrastimin miyeloid progenitörün önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. Filgrastim, 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).

Allojenik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda GvHD ve ölüm 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.

Periferik kan progenitör hücrelerinin mobilizasyonu amaçlanan hastalarda özel önlemler

Mobilizasyon

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

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

Daha önce yoğun miyelosupresif tedavi görmüş hastalarda, öngörülen minimum hücre düzeyini ($\geq 2,0 \times 10^6 / \text{CD34}^+$ hücre/kg) sağlamaya ya da trombosit artışını aynı düzeyde hızlandırmaya yetecek seviyede PKPH mobilizasyonu gerçekleştirilebilir.

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 TEVAGRASTİM®'in birlikte uygulanmasının, progenitör mobilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir hastaya periferik kan progenitör hücre nakli düşünülüyorsa, kök hücre mobilizasyonunun tedavinin erken dönemlerinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu gibi hastalarda, yüksek doz kemoterapi uygulamasına geçilmeden önce dolaşımdaki progenitör sayısına özellikle dikkat edilmelidir. Eğer harekete geçirilen progenitör sayısı, yukarıda verilen ölçüm kriterlerine göre yetersizse, progenitör desteği sağlanmasını gerektirmeyen alternatif tedavi şekilleri düşünülmelidir.

Progenitör hücre miktarının ölçülmesi

TEVAGRASTİM® tedavisi uygulanan hastalarda progenitör hücre sayısının ölçülmesi aşamasında, kullanılan kantitatif yöntemle özen gösterilmelidir. CD34⁺ hücre sayısına ilişkin akım sitometrik analiz sonuçları, kullanılan yöntemle özgü değişkenlikler içermektedir ve başka laboratuvarlarda yürütülen çalışmalara dayanarak önerilen rakamlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İstatistiksel analiz, infüzyon yoluyla geri verilen CD34⁺ hücrelerinin sayısı ile yüksek doz kemoterapiyi takiben trombosit sayısında görülen artış hızı arasındaki bağıntının, karmaşık ancak sürekli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Minimum artışın $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg olması önerisi, yeterli düzeyde hematolojik yeniden yapılanma sağlandığı görülen yayınlara dayanmaktadır. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamakta gibi görünmektedir.

PKPH mobilizasyonu amaçlanan normal donörlerde özel önlemler

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

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

16 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde normal donörlerde TEVAGRASTİM®'in güvenliğı ve etkililiğı değerlendirilmemiştir.

İncelenen kişilerin %35'inde, filgrastim uygulaması ve lökoferezden sonra geçici trombositopeni (trombositler $<100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir. Bunlar arasında, trombositlerin $<50 \times 10^9/L$ olduğı iki olgu bildirilmiştir 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.

Antikoagölan tedavi almakta olan veya hemostaz defektleri olduğı bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

Eğer lökosit sayıları $>70 \times 10^9/L$ düzeyine yükselirse, TEVAGRASTİM® 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 değışikliklerin hematolojik malignite gelişimi açısından anlamlılığı bilinmemektedir. Donörlerin uzun dönem takibi devam etmektedir. Yine de, malign miyeloid bir klona dönüşme riski göz ardı edilemez. Uzun dönem güvenliliğın izlenmesini sağlamak amacıyla aferez merkezini en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

Hem sağlıklı donörlerde hem de kanserli hastalarda, granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) uygulanmasından sonra, yaygın ancak genellikle asemptomatik dalak büyümesi ve çok seyrek dalak yırtılması vakaları bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür. Bu nedenle, dalak büyüklüğü dikkatli şekilde izlenmelidir (örn. klinik muayene, ultrason). donörlerde veya hastalarda sol üst abdominal ağrı ya da omuz başı ağrısı görüldüğünde dalak rüptürü tanısı düşünölmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde normal donörlerde pulmoner advers olaylar (hemoptiz, pulmoner kanama, akciğer infiltratları, dispne ve hipoksi) çok seyrek şekilde bildirilmiştir. Şüphelenilen veya teyit edilmiş pulmoner advers olaylar halinde TEVAGRASTİM® tedavisinin kesilmesi düşünölmeli ve gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

TEVAGRASTİM® ile mobilize edilmiş allojeneik periferik kan progenitör hücreleri alıcılarında özel önlemler

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında özel önlemler

Kan hücresi sayımları

Trombosit sayısı, özellikle TEVAGRASTİM® tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altına düşen hastalarda TEVAGRASTİM® 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 (MDS) dönüşüm

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

Filgrastim ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıklıkta (yaklaşık %3) miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropenisi olan hastalarda gözlenmiştir. MDS ve lösemi bu hastalığın doğal komplikasyonlarıdır ve TEVAGRASTİM® tedavisiyle ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık %12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarında anormal sitogenetik gelişimle karşılaşıldığında, TEVAGRASTİM® tedavisini sürdürmenin riskleri ile yararları dikkatle değerlendirilmelidir; MDS veya lösemi ortaya çıkması halinde TEVAGRASTİM® tedavisi kesilmelidir. 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 %31'inin palpabl splenomegalisi olduğu saptanmıştır. Radyografik olarak saptanan dalaktaki hacim artışı, filgrastim tedavisinin ilk döneminde ortaya çıkar ve daha sonra belirli bir düzeyde sabit kalır. Dozun azaltılmasının, 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/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.

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

Filgrastim tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında, mutlak nötrofil sayısı (MNS) yakından izlenmelidir. Bazı hastalar filgrastimin başlangıç dozuna çok hızla yanıt verebilirler ve nötrofil sayıları önemli oranda artabilir. Filgrastim 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. Günde 30 MIU (300 mikrogram) 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 filgrastim uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosupresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına filgrastim ile tedavi, miyelosupresif tıbbi ürünlere bağlı trombositopeni ve anemiyi düzeltmez. Filgrastim tedavisiyle birlikte, bu tıbbi ürünlerin daha yüksek dozlarda veya daha çok sayıda alınması olasılığı sonucunda, hastada trombositopeni ve anemi gelişme riski daha yüksek olabilir. Kan sayımlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler; Kan sayımları).

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, filgrastim uygulanmasına 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 filgrastim kullanımını göz önüne almalıdır.

TEVAGRASTİM® sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi TEVAGRASTİM® için de potansiyel immunojenisite riski söz konusudur. Filgrastime karşı antikor oluşma oranı genellikle düşüktür. Tüm biyolojik ajanlarda oluşması beklenen bağlayıcı antikorlar oluşabilir, ancak bu nötralize edici aktivite ile ilişkilendirilmemiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

(Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler)

Pediyatrik popülasyon:

(Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler)

Geriyatrik popülasyon:

(Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler)

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapiyle aynı gün verilen filgrastimin güvenilirlik ve etkinliği kesin olarak belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, TEVAGRASTİM®'in, sitotoksik kemoterapiden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. Filgrastim ile 5-floro-urasilin birlikte uygulandığı az sayıdaki hastadan elde edilen ön bulgularına göre nötropeninin 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'dir.

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 kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

Filgrastim/metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında filgrastimin süt ile atılıp atılmadığı çalışılmamıştır. Emzirmenin veya filgrastim tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken; emzirmenin çocuğa yararı ve filgrastim tedavisinin anneye yararı göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). 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

Filgrastimin araç ve makine kullanma üzerinde hafif veya geçici bir etkisi vardır. Eğer hasta halsizlik hissediyorsa, araç veya makine kullanırken dikkatli olunması konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Klinik çalışmalar sırasında 541 kanser hastası ve 188 sağlıklı gönüllü TEVAGRASTİM®'e maruz bırakıldı. Bu klinik çalışmalarda gözlenen TEVAGRASTİM®'in güvenilirlik profili, bu çalışmalarda kullanılan referans ürün için rapor edilenler ile uyumluydu.

Tedavi gecikirse hayati tehlikesi olan kapiller kaçış sendromu, granülosit koloni-stimüle edici faktörlerin uygulanmasından sonra, kemoterapi alan kanser hastalarında ve periferik kan progenitor hücre mobilizasyonu amaçlanan sağlıklı donörlerde yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) şekilde bildirilmiştir; bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8)

Yayınlanan bilgilere göre filgrastim ile tedavi altında gözlenen istenmeyen etkiler ve sıklıkları aşağıdaki gibidir.

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).

Kanser hastaları

Kanser hastalarındaki klinik çalışmalarda en yaygın istenmeyen etki, hastaların % 10'unda hafif veya orta ve % 3'ünde şiddetli olan kas-iskelet ağrısıdır. Kas-iskelet ağrısı genellikle standard ağrı kesicilerle kontrol altına alınabilmektedir. Daha seyrek istenmeyen olaylar arasında üriner sorunlar yer almaktadır (daha çok hafif ya da orta şiddette dizüri).

Randomize, plasebo kontrollü klinik araştırmalarda, filgrastim'in, 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 inflamasyon, baş ağrısı, öksürük, deri döküntüsü, göğüs ağrısı, genel güçsüzlük, boğaz ağrısı, kabızlık ve spesifik olmayan ağrılar bildirilmiştir.

Filgrastimin önerilen dozlarında, laktat dehidrogenaz (LDH), alkali fosfataz, serum ürik asit ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde, geri dönüşümlü, doza bağımlı ve genellikle hafif ya da orta derecede artışlara, hastaların sırası ile %50, %35, %25 ve %10'unda sık olarak karşılaşılmaktadır.

Nadiren, kan basıncında, klinik tedavi gerektirmeyen, geçici düşüşler bildirilmiştir.

Allojenik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda GvHD ve ölüm bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1.)

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

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda çok seyrek kütanöz vaskulit olayları bildirilmiştir. Filgrastim alan hastalardaki vaskulitin mekanizması bilinmemektedir.

Zaman zaman Sweet sendromu (akut febril dermatoz) bildirilmiştir. Ancak bu hastaların önemli bir yüzdesi Sweet sendromunun eşlik ettiği bir durum olan lösemiden muzdarip olduğundan filgrastim ile nedensel ilişkisi bilinmemektedir.

Bireysel olgularda, romatoid artrit alevlenmeler gözlenmiştir.

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut bildirilmiştir.

Bazı vakalarda, fatal olabilen solunum yetmezliği ya da akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem ve akciğer infiltrasyonu dahil pulmoner advers etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Alerjik reaksiyonlar: anafilaksi, deri döküntüsü, 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.

Orak hücreli anemi taşıyıcısı veya orak hücreli anemi hastalığı olan hastalarda izole orak hücre krizleri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yükselmiş alkali fosfataz, kan LDH (laktat dehidrojenaz)				

	artışı, kan ürik asit artışı				
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı			
Vasküler hastalıklar			Kapiller kaçış sendromu*	Vasküler bozukluk, aortit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, boğaz ağrısı			Akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma/bulantı	Kabızlık, anoreksi, ishal, mukozit			
Hepatobilyer hastalıklar	Gamma-glutamil transferazda artış				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Deri döküntüsü, alopesi			Sweet Sendromu, kutanöz vaskulit
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı				Romatoid artrit alevlenmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					İdrar anormalliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk, genel güçsüzlük	Spesifik olmayan ağrı		Alerjik reaksiyon

*Aşağıdaki “Seçici advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

Normal donörlerde PKPH mobilizasyonu

En yaygın bildirilen istenmeyen etki, hafif ile orta derecede geçici kas-iskelet sistemi ağrılarıdır. Lökositoz ($BKH > 50 \times 10^9/L$) donörlerin %41'inde gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde geçici trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir.

Filgrastim verilen sağlıklı donörlerde, alkali fosfataz, LDH, SGOT (serum glutamik oksaloasetik transaminaz) ve ürik asitte geçici ve minör artışlar bildirilmiştir; bunlar klinik sekel bırakmamıştır.

Artrit semptomlarında alevlenmeler, çok seyrek şekilde bildirilmiştir.

Şiddetli alerjik reaksiyonları düşündüren semptomlar çok seyrek bildirilmiştir.

PKPH donör çalışmalarında filgrastimin neden olduğuna inanılan baş ağrıları bildirilmiştir.

Hem sağlıklı donörlerde hem de hastalarda granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) uygulanmasından sonra, yaygın ancak genellikle asemptomatik splenomegali ve çok seyrek dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyimde normal donörlerde pulmoner advers olaylar (hemoptizi, pulmoner kanama, akciğer infiltrasyonu, dispne ve hipoksi) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni, lökositoz		Dalak bozukluğu		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Alkalın fosfataz artışı, kan LDH (laktat dehidrojenaz) artışı	Artmış SGOT, hiperürisemi (Kan ürik asit artışı)		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı				
Vasküler hastalıklar			Kapiller kaçış sendromu *	Aortit	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı		Romatoid artrit alevlenmesi		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Şiddetli alerjik reaksiyon		

*Aşağıdaki "Seçici advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakınız.

Ciddi kronik nötropeni hastaları

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

Filgrastimle ilişkili olabilecek klinik advers reaksiyonlar içinde en yaygın olarak karşılaşılanlar kemik ağrısı ve genel kas-iskelet sistemi ağrılarıdır.

Görülen diğer yan etkiler arasında, az sayıda vakada ilerleyici olabilen splenomegali ve trombositopeni vardır. Hastaların %10'dan daha azında, filgrastim tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra baş ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Anemi ve burun kanaması da bildirilmiştir.

Serum ürik asit, laktik dehidrojenaz ve alkali fosfataz düzeylerinde klinik belirtilere yol açmayan geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tokluk kan şekeri düzeyinde geçici ve orta derecede düşüşler de gözlenmiştir.

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

Uzun süreli kullanım sırasında ciddi kronik nötropeni (CKN) hastalarının %2'sinde kutanöz vaskulit bildirilmiştir. Çok düşük insidanda proteinüri/hematüri gözlenmiştir.

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)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Splenomegali, anemi	Trombositopeni	Dalak bozukluğu		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kan glukoz azalışı, artmış alkali fosfataz, kan LDH (laktat dehidrojenaz) artışı, hiperürisemi				
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı			
Vasküler hastalıklar				Aortit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Epistaksis				
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare			
Hepatobilyer hastalıklar		Karaciğer büyümesi			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi, kutanöz vaskulit, enjeksiyon			

		bölgesinde ağrı, döküntü			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı	Osteoporoz			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Hematüri, proteinüri		

HIV hastaları

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

Hastaların %3'ten azında, splenomegalinin filgrastim tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bütün olgularda bu durum, fiziksel muayenede hafif ya da orta derecedir ve selim bir klinik seyir izlemiştir; hiçbir hastaya hipersplenizm tanısı konulmamış ve hiçbir hastada splenektomi yapılmamıştır. Dalak büyümesinin HIV enfeksiyonlu hastalarda yaygın bir bulgu olması ve AIDS hastalarının çoğunda değişen derecelerde bulunması nedeniyle, filgrastim tedavisi ile ilişkisi net değildir.

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)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Dalak bozukluğu			
Vasküler hastalıklar				Aortit	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı				

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Granülosit koloni-stimüle edici faktör kullanımı ile pazarlama sonrası dönemde kapiller kaçış sendromu vakaları bildirilmiştir. Bunlar genellikle ileri seviye malign hastalıkları olan, sepsis geçiren, birden çok kemoterapi ilacı alan veya aferez uygulanan hastalarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

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; e-posta: 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 grup: Antineoplastik ve immüno-modülatörler, immünostimülanlar, koloni uyarıcı faktörler

ATC Kodu: L03AA02

TEVAGRASTİM® biyobenzer bir ilaçtır.

Etki Mekanizması

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü (hG-CSF), kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren TEVAGRASTİM®, 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 tedaviden önce eozinofili veya bazofili mevcuttur. Tavsiye edilen dozlarda nötrofil sayısındaki artış doza bağlıdır. Filgrastime cevap olarak insan vücudu tarafından üretilen nötrofiller, kemotaktik ve fagositik işlevlere yönelik testlerle gösterildiği gibi, normal veya artmış işleve sahiptir. Filgrastim tedavisinin kesilmesini takiben, dolaşımdaki nötrofil sayısı 1-2 gün içinde %50 oranında azalır ve 1-7 gün içinde normal seviyelere gelir.

Filgrastimin, sitotoksik kemoterapi alan hastalarda kullanımı, nötropenin ve febril nötropenin insidansında, şiddetinde ve süresinde anlamlı azalmalara yol açar. Filgrastim tedavisi, akut miyeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi veya kemik iliği transplantasyonu takiben miyeloablatif tedavi sonrası febril nötropeni, antibiyotik kullanımını ve hastaneye yatış süresini anlamlı ölçüde azaltır. Ateş ve tespit edilen enfeksiyonların insidansı her iki durumda da azalmamıştır. Miyeloablatif tedavi gören ve ardından kemik iliği nakli yapılan hastalarda ateş süresinde azalma görülmemiştir.

Tek başına veya kemoterapiden sonra filgrastim kullanımı, hematopoetik progenitör hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan olog 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 hematolojik, iyileşme süreci geçirmişlerdir; bu durum allojeneik kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında, destek gerektirmeyen trombosit iyileşme süresinin anlamlı ölçüde kısalmasıyla sonuçlanmıştır.

Akut lösemisi olan hastalarda allojenik kemik iliği naklinden sonra G-CSF kullanımını değerlendiren bir retrospektif Avrupa çalışmasında, G-CSF uygulandığında, GvHD, tedavi ilişkili mortalite (TRM) ve mortalite riskinde bir artış gösterilmiştir. Akut ve kronik miyelojen lösemili hastalarda yapılan retrospektif uluslararası çalışmada, GvHD, TRM ve mortalite

riskinde bir etki görülmemiştir. Dokuz prospektif randomize çalışma, 8 retrospektif çalışma ve 1 vaka kontrollü çalışma dahil olmak üzere yapılan bir allojenik nakil çalışması meta-analizinde, akut GvHD, kronik GvHD veya erken dönem tedavi ilişkili mortalite riskleri üzerinde bir etki tespit edilmemiştir.

Kemik iliği naklinden sonra G-CSF ile tedaviyi takiben GvHD ve TRM Rölatif Riski (%95 GA)					
<i>Yayın</i>	<i>Çalışma dönemi</i>	<i>N</i>	<i>Akut evre II-IV GvHD</i>	<i>Kronik GvHD</i>	<i>TRM</i>
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)

^aAnaliz, bu dönemde kemik iliği naklini içeren çalışmaları içermektedir; bazı çalışmalarda GM-CSF kullanmıştır.
^bAnaliz bu dönem boyunca kemik iliği transplantını olan hastaları içermektedir.

Filgrastimin normal donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için kullanılması

Allojeneik PBPC transplantasyonu öncesi, normal donörlerde 4 ila 5 ardışık gün boyunca subkutan olarak 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulama, PBPC mobilizasyonu için filgrastim kullanımı, iki lökoferez sonrasında donörlerin çoğunluğunda 4×10^6 CD34⁺ hücre/kg birey vücut ağırlığı şeklinde bir örnek alınmasını sağlamıştır.

Ciddi kronik nötropeni (ciddi konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve idiyopatik nötropeni) olan çocuk ve erişkin hastalarda filgrastim kullanımı, 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.

TEVAGRASTİM®'in etkililiği ve güvenliliği meme kanserinde, akciğer kanserinde ve Hodgkin-dışı lenfomada randomize, kontrollü faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir. TEVAGRASTİM® ve referans ürün arasında şiddetli nötropeni süresi ve febril nötropeni insidansı yönünden anlamlı farklar yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Yüz doksan altı sağlıklı gönüllüde yapılan randomize, tek kör, tek dozlu, çapraz çalışmalar TEVAGRASTİM®'in farmakokinetik profilinin subkutan ve intravenöz uygulamadan sonra referans ürünle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Kanser hastalarında, TEVAGRASTİM® ve referans ürünün farmakokinetik profili tek ve yinelenen subkutan uygulamadan sonra karşılaştırılabilir.

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 filgrastim dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif doğrusal korelasyon vardır. Kanda dağılım hacmi yaklaşık 150 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, eliminasyon yarılanma ömürleri genel olarak 2-4 saat arasında olmuştur. İster intravenöz, ister subkutan yoldan verilmiş olsun, filgrastim klerensinin birinci derece farmakokinetiği izlediği gözlenmiştir. Filgrastimin ortalama serum eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3,5 saat, klerensi ise yaklaşık 0,6 mL/dak/kg'dır.

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

Kemoterapi sonrasında filgrastim alan bireylerde, plato serum konsantrasyonları hematopoetik iyileşmenin başlamasına dek korunur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve lokal toleransla ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Tekrarlanan doz toksisitesi:

Tekrarlanan doz toksisitesiyle ilgili konvansiyonel çalışmaların klinik öncesi verileri lökosit sayısında artış, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstremitelerde hematopoez ve dalak büyümesi dahil beklenen farmakolojik etkilerin varlığını göstermiştir.

Üreme toksisitesi:

Filgrastimin, erkek veya dişi sıçanlarda fertilitite veya gestasyon üzerinde gözlenen bir etkisi olmamıştır.

Teratojenisite:

Sıçanlarda ve tavşanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda filgrastimin teratojenik olduğuna dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Tavşanlarda embriyo kaybının insidansında artış gözlenmiştir, ancak herhangi bir malformasyon mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

TEVAGRASTİM® , tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekiyorsa TEVAGRASTİM® %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilir.

Seyreltilmiş TEVAGRASTİM® cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir. Ancak %5 (50 mg/mL) glukoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, TEVAGRASTİM® cam ve PCV, poliolefin (bir polipropilen ve polietilen ko-polimeri) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

6.3. Raf ömrü

30 ay

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş TEVAGRASTİM® çözeltilerinin saklama koşulu için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; polipropilen piston çubuklu, gri bromobutil kauçuk piston tıpalı, paslanmaz silikonize 27 gauge çelik iğneli, iğne emniyet muhafazası, elastomer iğne kılıflı, çözelti içeren kullanıma hazır Tip I cam enjektör (1'lik ve 5'lik ambalajlarda)

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.

TEVAGRASTİM® kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

TEVAGRASTİM® kullanıma hazır enjektörler iğne emniyet muhafazası içerir. İğne emniyet muhafazası enjeksiyondan sonra iğne batmalarını önler.

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

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.

Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/263

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ