

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

LEUKOPLUS® 30 MU/ml S.C./I.V. enjeksiyon/infüzyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Filgrastim.....30 MU/ml (30 MU = 300 mikrogram)
(r-metHuG-CSF, rekombinant insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü)

Yardımcı maddeler:

Sorbitol.....50,00 mg
Sodyum asetat.....0,123 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyon için çözelti içeren flakon.

Partikül içermeyen renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

LEUKOPLUS®, kronik miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlar dışındaki malign hastalık nedeniyle sitotoksik kemoterapi gören hastalarda febril nötropeni oluşma sıklığının ve nötropeni süresinin azaltılmasında ve miyeloablative tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan uzun süreli ciddi nötropeni riskinin artmış olduğu düşünülen hastalarda nötropeni süresinin azaltılmasında ve klinik komplikasyonlarında endikedir.

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

Periferik kan progenitor hücre (PKPH) mobilizasyonu

LEUKOPLUS®, allojeneik periferik kan progenitor hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan progenitor 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 LEUKOPLUS® 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

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

Akut miyeloid lösemi (AML)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LEUKOPLUS® tedavisi, granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisinde ve hematolojide deneyimli, gerekli diyagnostik donanımına sahip onkoloji merkezleriyle iş birliği 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 LEUKOPLUS® dozu 0.5 MU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk LEUKOPLUS® dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. LEUKOPLUS® günlük subkutan enjeksiyon ya da %5 glikoz 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 LEUKOPLUS® uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmaya 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, LEUKOPLUS® tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, LEUKOPLUS® tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır.

Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce LEUKOPLUS[®] 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

LEUKOPLUS[®]'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilen 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. LEUKOPLUS[®], 20 mL %5'lik glikoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (bkz. 4.2 Uygulama şekli / Seyreltme talimatları).

LEUKOPLUS[®]'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 LEUKOPLUS[®]'in etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Nötrofil sayısı	LEUKOPLUS [®] Doz Ayarlaması
Ardı ardına 3 gün $>1.0 \times 10^9/L$	0.5 MU/kg/gün'e düşürülmelidir.
Sonra, MNS, ardı ardına 3 gün daha $>1.0 \times 10^9/L$ ' de kalırsa	LEUKOPLUS [®] uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $<1.0 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü takdirde, LEUKOPLUS [®] 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 LEUKOPLUS[®] dozu 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da 5 ile 7 gün süreyle günlük tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde 1.0 MU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. LEUKOPLUS[®], infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glikoz 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. LEUKOPLUS[®] uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen LEUKOPLUS[®] dozu, uygulamaya kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk günden başlayarak, hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilene ve nötrofil sayısı normal düzeye ulaşana kadar devam edilmek üzere günlük subkutan enjeksiyon şeklinde 0.5 MU (5 mikrogram) /kg/gün'dür. Lökoferez, MNS $<0.5 \times 10^9/L$ '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 progenitor hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, LEUKOPLUS[®] art arda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 10 mikrogram/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve 4×10^6

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

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda LEUKOPLUS[®]'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/ Pediatrik popülasyon).

Ciddi kronik nötropenili hastalarda kullanımı

Konjenital nötropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek subkutan yolla verilen 1.2 MU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nötropeni

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

Doz ayarlaması

LEUKOPLUS[®] nötrofil sayısı $1.5 \times 10^9/L$ 'ye ulaşınca 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 ≤ 24 mikrogram/kg/gün düzeyindeki dozlarla tam bir cevap elde edilmiştir.

Ciddi kronik nötropenili hastalara 24 mikrogram/kg/gün'ü aşan dozlarda LEUKOPLUS[®] verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

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

HIV enfeksiyonu

Nötropeninin düzeltilmesi

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

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

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

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecektir en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 30 MU (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 MU (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.

Seyreltme talimatları:

LEUKOPLUS[®], çökme (presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (% 0.9 NaCl) içinde seyreltilmez.

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

LEUKOPLUS[®] (15 mikrogram) 1.5 MU/mL'nin altında konsantrasyonlara seyreltilmişse, 2 mg/mL'lik son konsantrasyon elde edilecek şekilde insan serum albümini (HSA) ilave edilmelidir. Böylece, plastik yüzeylere adsorpsiyon önlenir.

Bu çözelti, 2-8°C sıcaklıkta saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Örnek: 20 mL'lik son enjeksiyon hacminde, 30 MU (300 mikrogram)'dan az toplam filgrastim dozları, % 20 insan albumin solüsyonunun (Ph. Eur) 0.2 mL'si eklenerek verilmelidir. 0.2 MU (2 mikrogram)/mL'den daha düşük konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları ağır derecede bozulmuş hastalarda yürütülen filgrastim çalışmalarında, bu ajanın normal bireylerdekine benzer bir farmakokinetik ve farmakodinamik profil gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

LEUKOPLUS[®]'in güvenilirlik ve etkililiği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitör hücre transplantasyonu yapılan hastalarda LEUKOPLUS[®]'in güvenilirlik ve etkililiği 16 yaşından küçük sağlıklı donörlerde incelenmemiştir.

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Uzun dönem LEUKOPLUS® 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 pediatrik hastalarda güvenilirlik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri LEUKOPLUS®'ın sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkililiği ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

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

Geriyatrik popülasyon:

Miyelosupresif veya miyeloablatif tedavinin ardından otolog periferik kan progenitor hücre transplantasyonu yapılan hastalarda LEUKOPLUS®'ın 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 içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda LEUKOPLUS® kullanımı kontrendikedir.

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

LEUKOPLUS®, anormal sitogenetik bulguları ve ciddi konjenital nötropenisi (Kostman sendromu) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hem sağlıklı donörlerde hem de kanser hastalarında periferik kan progenitor hücre mobilizasyonu için koloni-uyarıcı faktörlerin (LEUKOPLUS® dahil) uygulanmasından sonra, izole dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların bir kısmı ölümcüldür.

LEUKOPLUS® kullanan bireylerde, özellikle PKPH mobilizasyonu için LEUKOPLUS® alan sağlıklı donörlerde abdominal ağrı ve omuz ağrısı görüldüğünde vakalar dalak rüptürü ya da dalak büyümesi açısından değerlendirilmelidir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

a) Erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS)

Erişkin respiratuvar distres sendromu, LEUKOPLUS® alan, sepsisli nötropeni hastalarında bildirilmiştir ve nötrofillerin akciğerdeki inflamasyon bölgelerine akınına sekonder olarak görüldüğü varsayılmaktadır. LEUKOPLUS® kullanan ve ateş, pulmoner infiltrat ya da respiratuvar distres görülen nötropeni hastaları ARDS olasılığı için izlenmelidir. ARDS görüldüğünde LEUKOPLUS® tedavisi kesilmeli ve uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

b) Malign hücre gelişmesi

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

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

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

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

c) Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

Lökositoz

0.3 MU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda LEUKOPLUS® 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, LEUKOPLUS® tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9 /L$ üzerinde ise, LEUKOPLUS® tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan PKPH mobilizasyonu için uygulanan LEUKOPLUS® tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması ancak lökosit sayısının $> 70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde uygundur.

Yüksek doz kemoterapi ile ilgili riskler

Hastalar yüksek doz kemoterapötikler ile tedavi edilirken çok dikkatli olunmalıdır, çünkü tümör iyileşmesinin bu tedavi ile arttığı tespit edilmemiştir ve yoğunlaştırılmış dozlarda kemoterapötik ilaçlar kardiyak, pulmoner, nörolojik ve dermatolojik etkiler dahil toksisite artışına yol açabilir (lütfen kullanılan spesifik kemoterapi ajanlarının ürün bilgilerine bakınız).

Tek başına LEUKOPLUS® ile tedavi, mielosupresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeniyi önlemez. Yüksek dozda kemoterapi alma riskinden dolayı (örneğin, ürün bilgilerinde belirtilen ilacın tam dozu), hasta daha büyük anemi ve trombositopeni riski altında olabilir. Trombosit sayısının ve hematokritin düzenli izlenmesi tavsiye edilir. Ciddi trombositopeniye neden oldukları bilinen ve tek başına veya kombine edilerek kullanılan kemoterapötik maddeler verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

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

d) Periferik kan progenitör hücrelerinin mobilizasyonu amaçlanan hastalar

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

Mobilizasyon

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

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

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

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 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

LEUKOPLUS[®] 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.

Çeşitli yayınlarda, yeterli düzeyde hematolojik yeniden yapılanma sağladığı belirtilmiş olan CD34⁺ miktarı temel alınarak, minimum artışın $\geq 2.0 \times 10^6$ hücre/kg olması gerektiği öne sürülmüştür. Daha yüksek miktarlar iyileşme hızını artırmakta, bunun altında kalan değerler ise daha yavaş bir iyileşme sağlamaktadır.

Allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu yapılan sağlıklı donörlerde 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 (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

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

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

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

Yine de, LEUKOPLUS® veya diğer miyeloid büyüme faktörlerinin sağlıklı donörlere uygulanması sonrasında, malign myeloid bir klonla dönüşme riski göz ardı edilemez ve aferez merkezinin, uzun dönem güvenliliğin izlenmesini sağlamak amacıyla en az 10 yıl boyunca kök hücre donörlerinin sistematik bir kaydını tutması ve takip etmesi tavsiye edilmektedir.

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

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

e) Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Lösemi veya miyelodiplastik sendroma (MDS) dönüşüm

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

Filgrastim ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıklıkta (yaklaşık %3) MDS veya lösemi vakasına rastlanmıştır. Bu sadece konjenital nötropenisi (Kostman sendromu) olan hastalarda gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). MDS ve lösemi bu hastalığın doğal komplikasyonlarıdır ve filgrastim tedavisi ile ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık %12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarında anormal sitogenetik gelişimle karşılaşıldığında, LEUKOPLUS® tedavisini sürdürmenin riskleri ile yararları dikkatle değerlendirilmelidir; MDS veya lösemi ortaya çıkması halinde LEUKOPLUS® tedavisi kesilmelidir. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir. Kostman sendromlu hastalarda morfolojik ve

sitogenetik kemik iliği incelemelerinin düzenli aralıklarla (yaklaşık olarak her 12 ayda bir kez) yapılması tavsiye edilir.

Kan sayımları

Trombosit sayısı, özellikle LEUKOPLUS® tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni geliştiren, yani trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altına düşen hastalarda LEUKOPLUS® dozunun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Hücre sayısının yakından izlenmesini gerektiren, anemi ve miyeloid progenitör hücrelerin sayısında geçici artışlar gibi başka kan hücresi değişiklikleri meydana gelebilir.

Diğerleri

Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır. Splenomegali, doğrudan doğruya filgrastim tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, ağır kronik nötropenili 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. Dozu azaltmanın, splenomegalinin ilerlemesini yavaşlattığı veya durdurduğu görülmüş, hastaların %3'ünde ise splenektomi yapılması gerekmiştir. Dalağın boyutları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Batın palpasyonu, dalak büyümesinin ortaya koyulması için yeterli bir yöntemdir.

Hastaların küçük bir bölümünde hematüri/proteinüri meydana gelmiştir. Bu olayın izlenmesi amacıyla düzenli idrar incelemeleri yapılmalıdır. Yeni doğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

f) HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

LEUKOPLUS® 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. LEUKOPLUS® uygulamasının ilk 2-3 gününde MNS'nin her gün ölçülmesi önerilmektedir. Daha sonrasında, ilk iki hafta için en az haftada iki kez ve sonraki idame tedavisi süresince ise haftada bir ya da iki haftada bir MNS ölçümü yapılması önerilir. 30 MU (300 mikrogram)/gün dozunda aralıklı LEUKOPLUS® 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 LEUKOPLUS® uygulamasının hemen öncesinde alınması önerilmektedir.

Artan dozlarda miyelosupresif ilaçlar ile ilişkili risk

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

Miyelosupresyona yol açan enfeksiyonlar ve maligniteler

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

g) Diğer özel önlemler

Hem sağlıklı donörlerde hem de kanserli hastalarda, filgrastim granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) uygulanmasından sonra, izole dalak yırtılması olguları bildirilmiştir. Bu olguların bazıları ölümcül olmuştur. Bu nedenle, dalak büyüklüğü dikkatli şekilde izlenmelidir (örn. klinik muayene, ultrason). Sol üst abdominal ağrı ya da omuz ağrısı bildiren donörlerde veya hastalarda, dalak yırtılması veya büyümesi tanısı düşünülmelidir.

Literatürdeki yayınlarda, orak hücre hastalığı olan kişilerde yüksek lökosit sayılarının, olumsuz bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle klinisyenler, orak hücre hastalığı olan kişilere LEUKOPLUS® uygularken dikkatli olmalı, gerekli klinik parametreler ve laboratuvar değerlerini yakından izlemeli ve LEUKOPLUS® ile dalak büyümesi ve vazo-oklusif kriz arasındaki olası ilişkiye karşı dikkatli olmalıdırlar.

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

Altı aydan fazla LEUKOPLUS® tedavisi gören osteoporozlu hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

LEUKOPLUS®'ın miyeloid progenitörün önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. LEUKOPLUS®, 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).

LEUKOPLUS®'ın "graft versus host" (GvHD) hastalığında etkisi tanımlanmamıştır.

Öksürük, ateş ve dispne ile birlikte pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularının ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonda bozulma, yetişkin respiratuvar distres sendromunun (ARDS) ön işaretleri olabilir. Bu durumda, LEUKOPLUS® tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

LEUKOPLUS® sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen LEUKOPLUS®'ın güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, LEUKOPLUS®'ın, 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 nötropeninin ağırlığı artabilir. Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşimleri henüz klinik deneylerde araştırılmamıştır.

Lityumun nötrofil salınımını artırması nedeniyle, LEUKOPLUS®'ın etkisini potansiyalize etme olasılığı vardır. Her ne kadar bu etkileşme tam olarak araştırılmamış ise de, böyle bir etkileşmenin zararlı olduğu yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri: Toksikite). Filgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

LEUKOPLUS®'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. LEUKOPLUS® emziren kadınlara tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler:

Kanser hastalarında görülen yan etkiler

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

Alerjik tipte reaksiyonlar ile ilgili semptomlar bildirilmiş ve yaklaşık yarısında reaksiyonlar ilacın başlangıç dozuyla ilişkili bulunmuştur. Genelde i.v. uygulama sonrasında alerjik semptom bildirimleri daha fazladır. Bazı vakalarda ilacın tekrar verilmesi, semptomların yeniden oluşmasına neden olmuştur.

Önerilen dozlardaki filgrastim uygulamalarına, sıklıkla kas ve iskelet sisteminden kaynaklanan özellikle medüller kemiklerdeki ağrılar eşlik eder. Bunlar zaman zaman ciddi (yaygın %3) olabilmekte birlikte genelde hafif ya da orta şiddettedir (çok yaygın, %10) ve genellikle standart ağrı kesicilerle kontrol altına alınabilmektedir. Daha seyrek istenmeyen olaylar arasında üriner sorunlar yer almaktadır (daha çok hafif ya da orta şiddette dizürü). Nadiren, kan basıncında, klinik tedavi gerektirmeyen geçici düşüşlerle karşılaştığı bildirilmiştir.

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

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda, seyrek kutanöz vaskülit olayları bildirilmiştir. Filgrastim alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir.

Zaman zaman Sweet sendromunun (akut febril dermatoz) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bireysel olgularda, romatoid artritte alevlenmeler gözlenmiştir.

Bazı olgularda, fatal olabilen solunum yetmezliği ya da erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel pnömoni, pulmoner ödem ve pulmoner infiltratlar dahil seyrek pulmoner advers etkiler bildirilmiştir.

Laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz, serum ürik asit ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde, geri dönüşümlü, doza bağımlı ve genellikle hafif ya da orta derecede artışlarla sık olarak karşılaşılmaktadır.

Kanser hastalarında görülen diğer yan etkiler şöyledir

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Anjiopati.

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın: Öksürük, faringolaringeal ağrı.

Çok seyrek: Pulmoner infiltrat.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma.

Yaygın: Kabızlık, diyare.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü.

Çok seyrek: Sweet Sendromu, kütanöz vaskülit.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı.

Çok seyrek: Romatid artrit alevlenmesi.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Üriner bozukluklar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, genel güçsüzlük, mukozal inflamasyon.

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı.

Araştırmalar

Çok yaygın: Artmış GGT, artmış alkalen fosfataz, artmış LDH, artmış ürik asit.

HIV hastalarında görülen yan etkiler

Klinik çalışmalarda, 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 (yaygın), dalak büyümesinin filgrastim tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bütün olgularda bu durum, fiziksel muayenede hafif ya da orta derecededir ve selim bir klinik seyir izlemiştir; hiçbir hastaya hipersplenizm tanısı konulmamış ve hiçbir hastada splenektomi yapılmamıştır. Dalak büyümesinin HIV enfeksiyonlu hastalarda yaygın bir bulgu olması ve AIDS hastalarının çoğunda değişen derecelerde bulunması nedeniyle, filgrastim tedavisi ile ilişkisi net değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Dalak büyümesi.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı, kemik ağrısı, miyalji.

Periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu yapılan sağlıklı donörlerde görülen yan etkiler

En yaygın bildirilen istenmeyen etki, hafif ile orta derecede geçici kas-iskelet sistemi ağrılarıdır.

Filgrastim verilen sağlıklı donörlerde, geçici ve minör alkalen fosfataz, LDH, aspartat aminotransaminaz (SGOT) ve ürik asit artışları bildirilmiştir; bunlar klinik sekel bırakmamıştır.

Artrit semptomlarında alevlenmeler seyrek olarak gözlenmiştir.

Şiddetli alerjik reaksiyonları düşündüren semptomlar çok seyrek bildirilmiştir.

PKPH donör çalışmalarında filgrastimin neden olduğuna inanılan baş ağrıları bildirilmiştir.

Lökositoz ($BKH > 50 \times 10^9/L$) donörlerin %41'inde (çok yaygın) gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde (çok yaygın) geçici trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) gözlenmiştir.

Yaygın ancak genellikle asemptomatik splenomegali vakaları bildirilmiştir.

Allojenik donörler (aynı zamanda normal veya sağlıklı olarak adlandırılan) için, pulmoner advers olaylar (hemoptizi, pulmoner infiltrat) çok seyrek ($< \%0.01$) olarak rapor edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökositoz, trombositopeni.

Yaygın: Splenomegali.

Yaygın olmayan: Dalak bozukluğu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Şiddetli alerjik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperürisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Solunum sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemoptizi, pulmoner infiltratlar.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Çok seyrek: Romatid artrit alevlenmesi.

Araştırmalar

Yaygın: Artmış alkalen fosfataz, artmış LDH.

Yaygın olmayan: Artmış SGOT.

Ciddi kronik nötropeni (CKN) hastalarında görülen yan etkiler

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

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

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

Olasılıkla filgrastim tedavisi ile ilgili olan ve tipik olarak CKN hastalarının %2'sinden daha azında (yaygın) görülen istenmeyen reaksiyonlar, enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar, baş ağrısı, hepatomegali, artralji, saç dökülmesi, osteoporoz ve deri döküntüsüdür.

Uzun süreli tedavilere bağlı olarak CKN hastalarının %2'sinde (yaygın) kutanöz vaskülit bildirilmiştir. Çok seyrek bazı vakalarda proteinüri/hematüri'ye rastlanmıştır. Serum ürik asit, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz düzeylerinde klinik belirtilere yol açmayan geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tokluk kan şekeri düzeyinde geçici ve orta derecede düşüşler de gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, splenomegali.

Yaygın: Trombositopeni.

Yaygın olmayan: Dalak bozuklukları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Solunum sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Epistaksis.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare.

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Hepatomegali.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü, kutanöz vaskülit.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Yaygın: Osteoporoz.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, proteinüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı.

Araştırmalar

Çok yaygın: Azalmış glukoz, artmış alkalen fosfataz, artmış LDH.

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Dalak yırtılması.

G-CSF alan sağlıklı donörlerde ve hastalarda, çok seyrek dalak yırtılması vakaları bildirilmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Orak hücre hastalığı olan olgularda, bazıları ölümcül olan izole orak hücre krizi olguları bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar.

Filgrastim kullanan hastalarda, başlangıçta veya izleyen tedavide, anafilaksi, deri döküntüsü ve ürtiker dahil alerjik tip reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda, yeniden ilaca başlanmasıyla semptomların yeniden oluşması, iki durum arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürür. Ciddi alerjik reaksiyon yaşayan hastalarda filgrastim tedavisi daimi olarak durdurulmalıdır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Sweet Sendromu.

Sweet sendromunun (akut febril dermatoz) seyrek vakaları ($\geq \%0.01$ ve $< \%0.1$) bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut vakaları bildirilmiştir.

Laboratuvar bulguları

Sitotoksik kemoterapi sonrası filgrastim alan hastalarda, ürik asit, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenazda, klinik bulgu vermeyen, geri dönüşlü, hafif veya orta derecede artışlar görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonların 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

LEUKOPLUS®'in doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir.

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

Filgrastim tedavisinin kesilmesi halinde, genelde, dolaşımdaki nötrofil sayısı 1-2 gün içinde %50 oranında düşer ve 1-7 günde normal seviyelere döner.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Hematopoietik büyüme faktörü (sitokinler)

ATC kodu: L03AA02

Etki mekanizması

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü, kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren LEUKOPLUS[®], periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında LEUKOPLUS[®] 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:

Subkutan uygulama sonrasında, filgrastim hızla absorbe olur ve uygulama sonrasında 2-8 saat içinde pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır.

Subkutan uygulama sonrasında filgrastimin mutlak biyoyararlanımının, 375 mikrogram doz için %62 ve 750 mikrogram doz için %72 olması beklenir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, eliminasyon yarılanma ömürleri yukarıda belirtilen seviyelerde 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, son dönem böbrek yetmezlikli 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 fertilité 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)
Polisorbat 80
Sodyum asetat
Asetik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

LEUKOPLUS[®], tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse LEUKOPLUS[®] %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilir.

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

6.3 Raf ömrü

24 ay.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltilmiş LEUKOPLUS® çözeltilerinin saklama koşulu için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; flip-off kapaklı, sentetik lastik tıpalı, renksiz Tip I cam flakon (1 mL'lik 1, 5 veya 10 flakonluk ambalajlarda)

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

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

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

HASBIOTECH İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Hacılar Yolu 8.km 38210

Hacılar / Kayseri

Tel: (0 352) 442 46 40

Faks: (0 352) 442 16 44

8. RUHSAT NUMARASI

2014/363

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08/05/2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ