

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

FRAVEN 48 MIU/0.5 mL IV İnfüzyon/SC Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör 0.5 mL'de 48 milyon ünite (48 MIU = 480 mikrogram) filgrastim (r-metHuG-CSF, rekombinant metiyonil insan granülosit 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 (her bir kullanıma hazır enjektör):

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

FRAVEN, 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 şiddetli 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

FRAVEN, 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.

Şiddetli kronik nötropeni

Uzun dönem FRAVEN kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ olan şiddetli konjenital, sıklık veya idiyopatik nötropenisi olan çocuk veya erişkin hastalarda, şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonlara bağlı olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir.

HIV enfeksiyonu

FRAVEN, ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için, başka tedavi seçeneklerinin uygun olmadığı kalıcı nötropenin (MNS $\leq 1,0 \times 10^9/L$) tedavisinde endikedir.

Akut miyeloid lösemi (AML)

FRAVEN, indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisi gören hastalarda nötropeni süresinin ve ilgili klinik sekinin azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Pozoloji

Tavsiye edilen FRAVEN dozu 0,5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür. İlk FRAVEN dozu, sitotoksik kemoterapiden en az 24 saat sonra uygulanmalıdır. Randomize klinik araştırmalarda, 230 mikrogram/m²/gün (4,0 ila 8,4 mikrogram/kg/gün) subkutan doz kullanılmıştır.

Günlük FRAVEN uygulamaları, beklenen nötrofil alt düzeyi geçinceye ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşınca kadar sürdürülmelidir. Solid tümörler, lenfomalar ve lenfoid lösemi için uygulanan yerleşik kemoterapi sonrasında, bu kriterleri karşılayacak tedavi süresinin 14 güne kadar olması beklenir. Akut miyeloid lösemide indüksiyon ve konsolidasyon terapisi sonrasında, tedavi süresi, kullanılan sitotoksik kemoterapinin türüne, dozuna ve şemasına bağlı olarak, önemli oranda daha uzun (38 güne kadar) olabilir.

Sitotoksik kemoterapi almakta olan hastalarda, FRAVEN tedavisi başlatıldıktan 1 ile 2 gün sonra, nötrofil sayılarında tipik olarak geçici bir artış görülür. Ancak, kalıcı bir terapötik yanıt için, FRAVEN tedavisi, beklenen alt düzeyi geçmeden ve nötrofil sayısı normal sınırlara ulaşmadan durdurulmamalıdır. Hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilmeden önce FRAVEN tedavisinin erken kesilmemesi tavsiye edilir. (Çocuklarda kullanım için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Uygulama şekli

FRAVEN, günlük subkutan enjeksiyon veya 30 dakikadan fazla sürede %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilmiş olarak günlük intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir (bkz. Bölüm 6.6). Çoğu vakada subkutan yol tercih edilir. Tek doz uygulamasıyla ilgili bir çalışmada, intravenöz dozlamının etki süresini kısaltabileceğine dair kanıt bulunmuştur. Bu bulgunun, çoklu doz uygulaması ile klinik ilişkisi net değildir. Uygulama yolunun seçimi bireysel klinik koşullara bağlı olmalıdır.

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı

Pozoloji

FRAVEN'in tavsiye edilen başlangıç dozu, 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'dür.

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

Nötrofil alt düzeyi geçildikten sonra, FRAVEN 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	FRAVEN 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	FRAVEN uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $< 1,0 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü takdirde, FRAVEN dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	

MNS = mutlak nötrofil sayısı

Uygulama şekli

FRAVEN, 30 dakikalık veya 24 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde veya 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün 24 saat aralıksız subkutan infüzyonla verilmelidir. FRAVEN, 20 mL %5 glukoz çözeltisinde seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Miyelosupresif ya da miyeloablatif tedaviyi takiben otolog PKPH transplantasyonu uygulanacak hastalarda PKPH'lerin mobilizasyonu için

Pozoloji

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen FRAVEN dozu 5 ile 7 gün süreyle 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'dür. Lökoferezin zamanlaması: 5. ve 6. günlerde bir ya da iki lökoferez sıklıkla yeterli olur. Diğer koşullarda, ek lökoferezlere gerek duyulabilir. FRAVEN uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen FRAVEN dozu, uygulamaya kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk günden başlayarak, hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilene ve nötrofil sayısı normal düzeye ulaşana kadar devam edilmek üzere 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.

Uygulama şekli

PKPH mobilizasyonu için FRAVEN tek başına kullanıldığında:

FRAVEN, 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da subkutan enjeksiyon şeklinde verilmelidir. FRAVEN, infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH'lerin mobilizasyonu için FRAVEN:
FRAVEN subkutan enjeksiyon şeklinde verilmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik PKPH transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Pozoloji

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, FRAVEN ardarda 4 ile 5 gün süreyle 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve 4 x 10^6 CD34⁺ hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için, gerekirse 6. Güne kadar sürdürülmelidir.

Uygulama şekli

FRAVEN subkutan enjeksiyon şeklinde verilmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda filgrastimin 16 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Şiddetli kronik nötropenili hastalarda kullanımı

Pozoloji

Konjenital nötropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek verilen 1,2 MIU (12 mikrogram)/kg/gün'dür.

İdiyopatik veya siklik nötropeni

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tek defada veya birkaç enjeksiyona bölünerek verilen 0,5 MIU (5 mikrogram)/kg/gün'dür.

Doz ayarlaması

FRAVEN 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. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda, doz artırımı için daha hızlı bir şema izlenebilir.

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

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

Uygulama şekli

Konjenital, idiyopatik veya siklik nötropeni:
FRAVEN subkutan enjeksiyon şeklinde verilmelidir.

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

HIV enfeksiyonu

Pozoloji

Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen FRAVEN başlangıç dozu, 0,1 MIU (1 mikrogram)/kg/gün'dür. Bu doz normal bir nötrofil sayısına ($MNS > 2,0 \times 10^9/L$) ulaşıncaya kadar ve bu düzey sürdürülmek üzere, en fazla 0,4 MIU (4 mikrogram)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

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

Az sayıda hastada (< %10) nötropenin düzelmesini sağlamak için, 1,0 MIU (10 mikrogram)/kg/gün'e kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi için

Nötropenide düzelme elde edildiğinde, normal bir nötrofil sayısını sürdürecekt en düşük etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda uygulama önerilmektedir. $> 2,0 \times 10^9/L$ düzeyinde nötrofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, $> 2,0 \times 10^9/L$ MNS düzeyini sürdürebilmek için, ortanca uygulama sıklığı haftada 3 gün olmak üzere, haftada 1 gün ile 7 gün arasında, 30 MIU (300 mikrogram)/gün dozunda verilmesi gerekmiştir. $> 2,0 \times 10^9/L$ 'lik bir MNS düzeyinin korunması için, uzun dönem uygulama gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

Nötropenin düzeltilmesi veya normal nötrofil sayılarının sürdürülmesi:
FRAVEN günlük subkutan enjeksiyon yoluyla verilmelidir.

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:

Şiddetli kronik nötropeni hastalarında;
Yenidoğanlarda güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Çocuklarda şiddetli kronik nötropeni ve kanser tedavisi alanında kullanımı;
Şiddetli kronik nötropeni çalışmalarına katılan hastaların %65'i 18 yaşın altındadır. Hastaların çoğunun konjenital nötropeni olduğu bu yaş grubunda tedavinin etkili olduğu açıktır. Şiddetli 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.

Geriyatrik popülasyon:

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 FRAVEN kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Granülosit koloni-uyarıcı faktörlerin (G-CSF) takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Endikasyonlarda özel uyarı ve önlemler

Hipersensitivite

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda başlangıç veya sonraki tedavilerde görülen, anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere hipersensitivite bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı hipersensitivitesi olan hastalarda filgrastim uygulaması sonlandırılmalıdır. Filgrastime veya pegfilgrastime hipersensitivite öyküsü olan hastalara FRAVEN uygulanmamalıdır.

Pulmoner advers reaksiyonlar

G-CSF uygulaması sonrasında, özellikle interstisyel akciğer hastalığı gibi pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Pulmoner infiltrasyon veya pnömoni hikayesi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir. Pulmoner infiltrasyona dair radyolojik belirtilerle birlikte gösteren öksürük, ateş ve dispne gibi pulmoner belirtilerin ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonların bozulması akut solunum sıkıntısı sendromunun (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) ön belirtileri olabilir. FRAVEN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Glomerülonefrit

Filgrastim ve pegfilgrastim alan hastalarda glomerülonefrit bildirilmiştir. Genel olarak, filgrastim ve pegfilgrastim dozlarının azaltılmasından veya ilacın bırakılmasından sonra glomerülonefrite ilişkin olaylar düzelmektedir. İdrar tahlili izlemi önerilmektedir.

Kapiller Kaçış Sendromu

Granülosit koloni uyarıcı faktör uygulamasından sonra, tedavisi gecikirse hayatı tehdit edici olabilen kapiller kaçış sendromu (KKS) bildirilmiştir ve hipotansiyon, hipoalbüminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterizedir. KKS semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği, standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Splenomegali ve Dalak Rüptürü

Filgrastim uygulamasını takiben hastalarda ve normal donörlerde genellikle asemptomatik olan splenomegali ve dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bazı dalak rüptürü vakaları ölümcüldür. Dolayısıyla, dalak boyutu dikkatlice izlenmelidir (örn. klinik muayene, ultrason). Sol üst abdominal ve/veya omuz ucu ağrısı bildiren donörler ve/veya hastalar dalak rüptürü açısından değerlendirilmelidir. Filgrastim dozunun azaltılmasının şiddetli kronik nötropeni olan hastalarda dalak büyümesinin progresyonunu yavaşlattığı veya durdurduğu bildirilmiş ve hastaların %3'ünde splenektomi gerekmiştir.

Malign Hücre Gelişmesi

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

Miyelodisplastik Sendrom veya Kronik Miyeloid Lösemi

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

Akut Miyeloid Lösemi

Sekonder AML hastalarında güvenlik ve etkililik verilerinin kısıtlı olması nedeniyle, FRAVEN dikkatle uygulanmalıdır.

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

Trombositopeni

Filgrastim kullanan hastalarda trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı, özellikle FRAVEN tedavisinin ilk haftalarında yakından izlenmelidir. Trombositopeni gelişen (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/l$) ve şiddetli kronik nötropenisi olan hastalarda FRAVEN dozunun azaltılması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Lökositoz

0,3 MIU/kg/gün'ün (3 mikrogram/kg/gün) üzerindeki dozlarda filgrastim alan kanser hastalarının %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, şiddetli lökositoz riski göz önünde bulundurularak, FRAVEN tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin $50 \times 10^9/L$

üzerinde ise, FRAVEN tedavisi derhal kesilmelidir. Lökosit sayısının $> 70 \times 10^9/L$ 'ye yükselmesi halinde PKPH mobilizasyonu için uygulanan FRAVEN tedavisi kesilmeli veya dozu azaltılmalıdır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Filgrastime karşı antikor oluşum oranları genel olarak düşüktür. Bağlayıcı antikor oluşumu, tüm biyolojiklerde beklendiği şekilde meydana gelebilmektedir, ancak halihazırda nötralize edici aktivite ile ilişkilendirilmemişlerdir.

Aortit

Sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında G-CSF uygulamasından sonra aortit bildirilmiştir. Ateş, karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı ve artan inflamasyon belirtileri (örn. c-reaktif protein ve lökosit sayısı) gibi semptomlar görülmüştür. Olguların çoğunda aortit BT taraması ile teşhis edilmiş ve genellikle G-CSF'nin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

Eşzamanlı hastalıklarla ilişkili özel uyarılar ve önlemler

Orak hücreli anemi taşıyıcılığında ve orak hücreli anemi hastalığında özel önlemler

Orak hücreli anemi taşıyıcılığı veya orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda filgrastim kullanımı ile bazı vakalarda ölümcül olan orak hücre krizleri bildirilmiştir. Hekimler, orak hücreli anemi taşıyıcısı veya orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda FRAVEN reçete ederken dikkatli olmalıdır.

Osteoporoz

Altı aydan fazla filgrastim tedavisi gören ve altta yatan osteoporotik kemik hastalıkları olan hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

Kanser hastalarında özel önlemler

FRAVEN belirlenen dozaj rejimlerinin ötesinde sitotoksik kemoterapi dozunu yükseltmek için kullanılmamalıdır.

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.

Kemoterapinin eritrositler ve trombositler üzerindeki etkisi

Tek başına FRAVEN ile tedavi, mielosüpresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeni gelişmesini 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. Şiddetli trombositopeniye neden oldukları bilinen ve tek başına veya kombine edilerek kullanılan kemoterapötik maddeler verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

Filgrastim ile mobilize edilen PKPH'lerin kullanımı, mielosüpresif ya da mieloablatif kemoterapiyi takiben gelişen trombositopeninin derinliğinde ve süresinde azalma sağlamıştır.

Meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi

Pazarlama sonrası yapılan gözlem çalışması sırasında meme ve akciğer kanseri hastalarında miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML), kemoterapi ve/veya radyoterapi ile birlikte alternatif bir G-CSF ilacı olan pegfilgrastimin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Filgrastim ile MDS/AML arasında benzer bir ilişki gözlemlenmemiştir. Yine de meme kanseri ve akciğer kanseri olan hastalar, MDS/AML belirtileri açısından izlenmelidir.

Diğer özel önlemler

Filgrastimin miyeloid progenitör hücrelerin önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. FRAVEN, nötrofil sayısını artırıcı etki gösterirken, esas olarak nötrofil prekürsörleri üzerine etki eder. Bu nedenle, prekürsörleri azalmış olan hastalarda nötrofil cevabı düşebilir (Yoğun radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilenler veya tümörle kemik iliği infiltre edilenler gibi).

Yüksek doz kemoterapi ve ardından nakil uygulanan bazı vakalarda veno-oklüzif hastalık ve sıvı hacmi bozukluklarını içeren vasküler hastalıklar bildirilmiştir.

Allojeneik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda Graft versus host hastalığı (GvHD) ve ölüm bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

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

PKPH mobilizasyonu amaçlanan hastalarda özel önlemler

Mobilizasyon

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

Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

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

Bazı sitotoksik ilaçlar, özellikle hematopoetik progenitör havuzu üzerinde toksisite yaratır ve progenitör mobilizasyonunu ters yönde etkileyebilir. Melfalan, karmustin (BCNU) ve karboplatin gibi ilaçların progenitör mobilizasyonu girişiminden önce uzun süre kullanılmış olması tedavinin verimini düşürebilir. Öte yandan, melfalan, karboplatin ya da karmustin (BCNU) ile filgrastimin birlikte uygulanmasının, progenitör mobilizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir hastaya PKPH nakli düşünülüyorsa, kök hücre mobilizasyonunun tedavinin erken dönemlerinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu gibi hastalarda, yüksek doz kemoterapi uygulamasına geçilmeden önce dolaşımdaki progenitör sayısına özellikle dikkat edilmelidir. Eğer harekete geçirilen progenitör sayısı, yukarıda verilen ölçüm kriterlerine göre

yetersizse, progenitör desteği sağlanmasını gerektirmeyen alternatif tedavi şekilleri düşünülmelidir.

Progenitör hücre miktarının ölçülmesi

FRAVEN 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 düşünülmelidir.

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

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

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

FRAVEN ile mobilize edilmiş allojeneik PKPH alıcılarında özel önlemler

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

Şiddetli kronik nötropeni hastalarında özel önlemler

FRAVEN şiddetli konjenital nötropenisi olan ve lösemi gelişen veya lösemi gelişimine dair bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kan hücreleri sayımları

Hücre sayısının yakından izlenmesini gerektiren, anemi ve miyeloid progenitör hücrelerin sayısında geçici artışlar gibi başka kan hücreleri değişiklikleri meydana gelebilir.

Lösemi veya miyelodisplastik sendroma dönüşüm

Şiddetli kronik nötropenilere tanı koyulurken, aplastik anemi, miyelodisplazi ve miyeloid lösemi gibi diğer hematolojik hastalıklardan ayırıcı tanının 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 şiddetli 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 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. Şiddetli 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.

Hematüri yaygındır ve proteinüri hastaların küçük bir bölümünde meydana gelmiştir. Bu olayın izlenmesi amacıyla düzenli idrar incelemeleri yapılmalıdır.

Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

Kan sayımları

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

Artan dozlarda mielosüpresif ilaçlar ile ilişkili risk

Tek başına FRAVEN ile tedavi, mielosüpresif ilaçlara bağlı trombositopeni ve anemiyi düzeltmez. FRAVEN tedavisi ile birlikte, bu ilaçların daha yüksek dozlarda veya daha çok

sayıda alınması olasılığı sonucunda, hastada trombositopeni ve anemi gelişme riski daha yüksek olabilir. Kan sayımlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (yukarı bakınız).

Miyelosüpresyona yol açan enfeksiyonlar ve maligniteler

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

Tüm hastalar

Yardımcı maddeler

FRAVEN her dozunda 25 mg sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bebekler ve küçük çocuklarda (2 yaş altı) henüz kalıtsal fruktoz intoleransı (KFI) teşhis edilmemiş olabilir. İntravenöz yoldan uygulanan ilaçlar (sorbitol/fruktoz içeren) hayatı tehdit edici olabilir ve ezici bir klinik ihtiyaç olmadığı ve alternatif bulunmadığı sürece bu popülasyonda kontrendike olması gerekir.

Bu tıbbi ürün verilmeden önce, her hastanın KFI semptomlarıyla ilgili detaylı hastalık öyküsü alınmalıdır.

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

Kullanıma hazır enjektörün iğne kabı, allerjik reaksiyonlara neden olabilecek kuru doğal kauçuk (lateks türevi) içerebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosüpresif sitotoksik kemoterapi ile aynı gün verilen filgrastimin güvenlilik ve etkililiği kesin olarak belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosüpresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, FRAVEN'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 bulgulara göre nötropenin ağırlığı artabilir.

Diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerle olası etkileşimleri henüz klinik deneylerde araştırılmamıştır.

Lityumun nötrofil salıverilmesini artırması nedeniyle, filgrastimin etkisini potansiyalize etme olasılığı vardır. Her ne kadar bu etkileşim tam olarak araştırılmamış ise de böyle bir etkileşimin zararlı olduğu yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Filgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı sayıdadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Tavşanlarda klinik maruziyetin yüksek katsayılarında ve maternal toksisite varlığında embriyo kaybı insidansında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır.

FRAVEN gebelik döneminde tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Filgrastim ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğan/bebeklere olan risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da FRAVEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FRAVEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Filgrastim, erkek veya dişi sıçanlarda üreme performansını veya fertilitiyi etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Filgrastim araç ve makine kullanma becerisini hafif düzeyde etkileyebilir. FRAVEN uygulamasından sonra sersemlik hissi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler**a. Güvenlilik profilinin özeti**

Filgrastim tedavisi sırasında meydana gelebilecek en ciddi advers reaksiyonlar aşağıdakileri içerir: anafilaktik reaksiyon, ciddi pulmoner advers olaylar (interstisyel pnömoni ve ARDS dahil), kapiller kaçış sendromu, şiddetli splenomegali/dalak rüptürü, şiddetli kronik nötropeni hastalarında miyelodisplastik sendroma veya lösemiye ilerleme, allojeneik kemik iliği veya periferik kan progenitör hücre nakli alan hastalarda GvHD ve orak hücreli anemi hastalığı bulunan hastalarda orak hücre krizleri.

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar pireksi, kas iskelet ağrısı (kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, ekstremitte ağrısı, kas iskelet ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısını içeren), anemi, kusma ve bulantı olmuştur. Kanser hastalarındaki klinik çalışmalarda kas-iskelet ağrısı hastaların %10'unda hafif veya orta, ve %3'ünde şiddetli derecede olmuştur.

b. Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Aşağıdaki veri tablosunda klinik çalışmalardan ve spontane bildirimlerden bildirilen advers reaksiyonlar yer almaktadır. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur. 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).

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Sepsis, Bronşit, Üst solunum yolu enfeksiyonu, İdrar yolu enfeksiyonu		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Hemoglobin düzeylerinde düşüş ^e	Lökositoz ^a	Dalak rüptürü ^a Kriz ile birlikte orak hücreli anemi Ekstramedüller hematopoez
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite İlaca aşırı duyarlılık ^a Graft versus host hastalığı ^b	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştahta azalma ^a Kan laktat dehidrojenaz artışı	Hiperürisemi Kan ürik asit artışı	Kan glukoz düzeylerinde düşüş Psödogut ^a (Kondrokalsinoz Pirofosfat) Sıvı hacmi bozuklukları
Psikiyatrik hastalıklar		Insomnia		

Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ^a	Sersemlik Hipoestezi Parestezi		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon Hipotansiyon	Veno-okluzif hastalık ^d	Kapiller kaçış sendromu ^a Aortit
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar		Hemoptizi Dispne Öksürük ^a Orofarengeal ağrı ^{a, e} Epistaksis	Akut respiratuar distress sendromu ^a Solunum yetmezliği ^a Pulmoner ödem ^a Pulmoner kanama İnterstisyel akciğer hastalığı ^a Akciğer infiltrasyonu ^a Hipoksi	
Gastrointestinal hastalıklar	İshal ^{a,e} Kusma ^{a,e} Bulantı ^a	Oral ağrı Kabızlık ^e		
Hepatobiliyer Hastalıklar		Hepatomegali Kan alkalen fosfataz artışı	Aspartat aminotransferaz artışı Gamma-glutamil transferazda artış	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi ^a	Döküntü ^a Eritem	Makulopapuler döküntü	Kutanöz vaskülit ^a Sweets sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Kas-kemik ağrısı ^c	Kas spazmları	Osteoporoz	Kemik dansitesinde azalma Romatoid artrit alevlenmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri Hematüri	Proteinüri	Glomerülonefrit İdrar anormallığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk ^a Mukoza enflamasyonu ^a Pireksi	Göğüs ağrısı ^a Ağrı ^a Asteni ^a Bitkinlik ^e Periferik Ödem ^e	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		Transfüzyon reaksiyonu ^e		

^a Bölüm c'ye (Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı) bakınız.

^b Allojeneik kemik iliği naklinden sonra hastalarda GvHD ve ölümler bildirilmiştir (Bölüm c'ye bakınız).

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

^d Kemik iliği naklinden veya PKPH sonrası hastalarda pazarlama sonrası dönemde gözlenen vakalar

^e Plaseboya kıyasla filgrastim alan hastalarda daha sık bildirilen ve altta yatan malign hastalık veya sitotoksik kemoterapi sekeli ile ilişkilendirilen advers olaylar

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hipersensitivite

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

Pulmoner advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde, bazı vakalarda ölümcül olabilen solunum yetmezliği ya da akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) ile sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem ve akciğer infiltrasyonu dahil pulmoner advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Splenomegali ve Dalak rüptürü

Filgrastim uygulamasını takiben splenomegali ve dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Dalak rüptürünün bazı vakaları ölümcüldür (bkz. Bölüm 4.4).

Kapiller kaçış sendromu

Granülosit koloni-uyarıcı faktör kullanımı ile kapiller kaçış sendromu hastalığı vakaları bildirilmiştir. Bunlar genellikle ileri malign hastalıkları bulunan, sepsis geçiren, birden çok kemoterapi ilacı alan veya aferez uygulanan hastalarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kutanöz vaskülit

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda kutanöz vaskülit bildirilmiştir. Filgrastim alan hastalardaki vaskülitin mekanizması bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda, şiddetli kronik nötropeni hastalarının %2'sinde kutanöz vaskülit bildirilmiştir.

Lökositoz

Lökositoz (BKH > 50 x 10⁹/L) donörlerin %41'inde gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde geçici trombositopeni (Trombosit sayısı < 100 x 10⁹/L) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sweet sendromu

Filgrastim ile tedavi edilen hastalarda Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) bildirilmiştir.

Psödogut (Kondrokalsinoz Pirofosfat)

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut (kondrokalsinoz pirofosfat) bildirilmiştir.

GvHD

Allojenik kemik iliği naklinden sonra G-CSF alan hastalarda GvHD ve ölümler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

d. Pediatrik popülasyon

Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler filgrastimin güvenliliğinin ve etkililiğinin sitotoksik kemoterapi alan erişkinler ve çocuklarda benzer olduğunu göstermektedir ve bu da filgrastim farmakokinetiklerinde yaşla ilişkili farklılıklar olmadığını göstermiştir. Tutarlı olarak bildirilen tek advers olay kas-iskelet ağrısıdır, bu da erişkin popülasyondaki deneyimden farklı değildir.

Pediyatrik kişilerde filgrastim kullanımını daha ayrıntılı değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik kullanım

Sitotoksik kemoterapi alan 65 yaş üzerindeki kişiler daha genç erişkinler (18 yaş üzeri) ile karşılaştırıldığında güvenlik ve etkililikte genel farklılıklar gözlenmemiştir ve klinik deneyimde yaşlı ve genç erişkin hastalar arasında yanıt farkı tanımlanmamıştır. Diğer onaylı filgrastim endikasyonları için, geriatrik kişilerde filgrastim kullanımını değerlendirmek için yeterli veri yoktur.

Pediyatrik şiddetli kronik nötropeni hastaları

Kronik filgrastim tedavisi alan şiddetli kronik nötropenili pediyatrik hastalarda kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz vakaları bildirilmiştir.

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 (TÜFAM)'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 grubu: İmmünostimülanlar, Koloni stimüle edici faktör
ATC kodu: L03AA02

Etki Mekanizması

FRAVEN biyobenzer bir tıbbi üründür.

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü (hG-CSF), kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimini ve salımını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren FRAVEN, periferik kandaki nötrofil sayısında 24 saat içinde önemli bir artış sağlarken, monosit sayısında ancak küçük bir artışa neden olur. Bazı şiddetli kronik nötropeni hastalarında filgrastim dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında da minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan bazılarında tedaviye başlamadan önce eozinofili veya bazofili mevcuttur. Tavsiye edilen dozlarda nötrofil sayısındaki artış doza bağımlıdır. Filgrastim'e 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.

Sitotoksik kemoterapi gören hastalarda filgrastim kullanımı, nötropeni ve febril nötropeni insidansında, şiddetinde ve süresinde önemli azalmalar sağlar. Filgrastim ile tedavi, akut miyeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi veya miyeloablatif tedavi ardından kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda febril nötropeni, antibiyotik kullanımı ve hastane yatış sürelerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ateş ve kanıtlanmış enfeksiyonların insidansı her iki durumda da azalmamıştır. Miyeloablatif tedavi ve ardından kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda ateşin süresi azalmamıştır.

Tek başına ya da kemoterapi sonrası filgrastim kullanımı, hematopoetik progenitor hücrelerin periferik kana geçmesini sağlar. Sayıca artırılan otolog 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 allojenik PKPH 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.

Akut lösemili 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 miyeloid lösemili hastalarda yapılan ayrı bir retrospektif uluslararası çalışmada, GvHD, TRM ve mortalite riski üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Dokuz prospektif randomize çalışma, sekiz retrospektif çalışma ve bir vaka kontrollü çalışma dahil olmak üzere yapılan bir allojenik nakil çalışmalarının meta-analizinde, akut GvHD, kronik GvHD veya erken tedaviye bağlı mortalite riskleri üzerinde bir etki saptanmamıştır.

Kemik İliği Naklinden sonra G-CSF ile Tedaviyi Takiben GvHD ve TRM Rölatif Riski (%95 GA)

Yayın	Çalışma Dönemi	N	Akut Evre II-IV GvHD	Kronik GvHD	TRM
Meta-Analiz (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Avrupa Retrospektif Çalışması (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Uluslararası Retrospektif Çalışma (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analizler, bu dönem boyunca kemik iliği naklini içeren çalışmaları içermektedir, bazı çalışmalarda GM-CSF kullanılmıştır

^b Analizler, bu dönem boyunca kemik iliği nakli olan hastaları içermektedir

Filgrastim'in normal donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için kullanılması

Normal donörlerde, 4 - 5 ardışık gün boyunca subkütan olarak 10 mikrogram/kg/gün doz uygulama, iki lökoferez sonrasında donörlerin çoğunluğunda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ hücreler/kg birey vücut ağırlığı şeklinde bir örnek alınmasını sağlamıştır.

Şiddetli kronik nötropeni (şiddetli konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve idiyopatik nötropeni) olan çocuk veya 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 korunmasını 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

204 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirilen randomize, çift kör, tek ve çok dozlu, çapraz geçişli çalışmada filgrastimin farmakokinetik profili, subkutan ve intravenöz uygulamadan sonra referans ürünle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Emilim:

Tek 0,5 MU/kg (5 mcg/kg) dozunun subkutan uygulamasına ardından maksimum serum konsantrasyonlarına $4,5 \pm 0,9$ saatte (ortalama $\pm$ standart sapma) ulaşılmıştır.

Dağılım:

Kanda dağılım hacmi yaklaşık 150 mL/kg'dır.

Önerilen dozların subkutan uygulanmasını takiben serum konsantrasyonları 8 ila 16 saat boyunca 10 ng/mL'nin üzerinde olmuştur. Hem intravenöz hem de subkutan yolla uygulamada, filgrastimin dozu ile serum konsantrasyonu arasında pozitif bir doğrusal korelasyon vardır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Filgrastimin tek subkutan dozlarının ardından ortalama serum eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 2,7 saat (1,0 MU/kg, 10 mcg /kg) ila 5,7 saat (0,25 MU/kg, 2,5 mcg /kg) arasında değişmektedir ve dozlamadan 7 gün sonra sırasıyla 8,5 ila 14 saate uzamıştır.

Otolog kemik iliği naklinden sonra iyileşmekte olan hastalara uygulanan (28 güne kadar) kesintisiz filgrastim infüzyonu, ilaç birikimine dair bir kanıt göstermemiş, eliminasyon yarılanma ömürleri karşılaştırılabilir olmuştur.

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 klirensi 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.

Geriatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenesis:

Filgrastim 1 yıla varan sürede, beklenen farmakolojik etkilere atfedilebilir olan, lökosit artışları, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, ekstramedüller granülopoezis ve dalak büyümesi gibi değişiklikler ortaya çıkaracak şekilde tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında incelenmiştir. Bu değişikliklerin tümü tedavinin kesilmesinden sonra tersine dönmüştür.

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

Filgrastimin prenatal gelişim üzerindeki etkileri sıçanlarda ve tavşanlarda çalışılmıştır. Filgrastimin organogenez döneminde tavşanlara intravenöz (80 mikrogram/kg/gün) uygulanması maternal olarak toksiktir ve spontan aborsiyon, implantasyon sonrası kayıp artışları ve ortalama canlı atık boyutu ve fetal ağırlık azalmaları gözlenmiştir.

Teratojenisite:

Filgrastim ürünü için rapor edilen verilere göre, 5 mikrogram/kg/gün klinik dozuyla tedavi edilen hastalarda gözlenen maruziyetin yaklaşık 50-90 katı bir sistemik maruziyete tekabül eden ve maternal olarak toksik olan 100 mikrogram/kg/gün dozunda benzer bulgulara ilave olarak fetal malformasyonlarda artış gözlenmiştir. Bu çalışmada embriyo-fetal toksisite için advers etkinin gözlenmediği düzey, klinik doz ile tedavi edilen hastalarda gözlenen maruziyetlerin yaklaşık 3-5 katına tekabül eden 10 mikrogram/kg/gün dozuydu.

Gebe sıçanlarda, 575 mikrogram/kg/gün'e kadar dozlarda maternal ya da fetal toksisite gözlenmemiştir. Peri-natal ve laktasyon dönemlerinde, filgrastim uygulanan sıçan yavruları, eksternal farklılaşmada gecikme ve gelişme geriliği (≥ 20 mikrogram/kg/gün) ve hafif oranda azalmış sağkalım oranı (100 mikrogram/kg/gün) göstermiştir.

Filgrastim'in erkek ve dişi sıçanlarda fertilité üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

Ürün, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse FRAVEN %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.

FRAVEN %5'lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmediğinde cam ve plastik malzemelere adsorbe olabilir. Ancak %5'lik glukoz çözeltisi içinde seyreltildiğinde, ürün cam, PVC, poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

Bu ürün, Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Seyreltilen infüzyonluk çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C arasında buzdolabında 24 saat süre ile korunduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan bu ürün, hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım öncesinde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece, normalde 2-8°C'de 24 saat sürelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş FRAVEN çözeltilerinin saklama koşulu için Bölüm 6.3'e bakınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Kullanıma hazır enjektörün iğne kabı, kuru doğal kauçuk (lateks türevi) veya sentetik kauçuk içerebilir. (bkz. Bölüm 4.4.)

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

Kullanıma hazır enjektörü şiddetli bir şekilde çalkalayınız.

Gerekliyse FRAVEN %5’lik glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.

Son konsantrasyonun mL başına 0,2 MIU (2 mikrogram)’dan daha düşük olacak şekilde seyreltilmesi hiçbir zaman önerilmez.

Kullanımdan önce çözeltinin berraklığı gözden geçirilmelidir. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

mL başına 1,5 MIU’dan (15 mikrogram) daha az konsantrasyonlara seyreltilmiş filgrastim ile tedavi edilen hastalar için, son konsantrasyon 2 mg/mL olacak şekilde insan serum albümini (HAS) eklenmelidir.

Örnek: 20 mL’lik bir son enjeksiyon hacminde, 30 MIU’dan (300 mikrogram) daha az miktardaki toplam filgrastim dozları, 0,2 mL %20 insan albumin çözeltisi eklenmiş şekilde verilmelidir.

FRAVEN koruyucu içermemektedir. Olası mikrobiyal kontaminasyon riski açısından, FRAVEN kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

Yalnızca %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltiğinde, FRAVEN cam ve PVC poliolefin (polipropilen ve polietilenden oluşan bir ko-polimer) ve polipropilen dahil çeşitli plastik türleri ile geçimlidir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Esentepe Mahallesi Büyükdere Caddesi Tekfen No: 209
İç Kapı No: 6 Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ