

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEVAGRASTİM® 48 MIU/0.8 mL SC/IV Enjeksiyon/İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör  
Steril, Apirojen

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir kullanıma hazır enjektör, 0.8 mL enjeksiyonluk çözelti veya infüzyon çözeltisi içerisinde 48 milyon uluslararası ünite (48 MIU = 480 µg) filgrastim içerir (60 MIU/mL, 600 µg/mL).

Filgrastim (r-metHuG-CSF, rekombinant metiyonil insan granulosit koloni-uyarıcı faktörü) rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli* K802 hücrelerinde üretilmiştir.

#### **Yardımcı maddeler (mL başına):**

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör, 0.8 mL  
Partikülsüz, berrak ve renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitotoksik kemoterapi

TEVAGRASTİM® kronik miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlar dışındaki malign hastalık nedeniyle sitotoksik kemoterapi gören hastalarda, febril nötropeni oluşma sıklığının ve nötropeni süresinin azaltılmasında ve miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan uzun süreli ciddi nötropeni riskinin artmış olduğu düşünülen hastalarda nötropeni süresinin azaltılmasında ve klinik komplikasyonlarında endikedir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Pediyatrik popülasyon).

Periferik kan progenitör hücre (PKPH) mobilizasyonu

TEVAGRASTİM®, allojeneik periferik kan progenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla sağlıklı gönüllü donörlerde tek başına veya otolog periferik kan progenitör hücrelerinin harekete geçirilmesi amacıyla veya kemik iliği baskılayıcı kemoterapiyi takip eden periferik kan progenitör hücre infüzyonu ile sağlanan hematopoetik iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik uygulamalar için endikedir.

Ciddi kronik nötropeni (AKN)

Uzun süreli TEVAGRASTİM® kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  olan, ciddi konjenital, siklik veya idiyopatik nötropenisi olan çocuk veya erişkin hastalarda, ciddi veya tekrarlayan enfeksiyon hikayesi bulunan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonla ilişkili olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir.

HIV enfeksiyonu

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

Akut miyeloid lösemi (AML)

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :**

Sitotoksik kemoterapi uygulanmakta olan hastalarda kullanımı

Tavsiye edilen TEVAGRASTİM® dozu 0.5 MIU (5 µg)/kg/gün'dür. İlk TEVAGRASTİM® dozu, sitotoksik kemoterapiyi izleyen 24 saatten daha kısa bir süre içinde uygulanmamalıdır. TEVAGRASTİM® günlük subkutan enjeksiyon ya da %5 glukoz 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 uygulama çalışmasında, intravenöz uygulamanın etki süresini kısaltabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu bulgunun çoklu doz uygulaması ile olan klinik ilişkisi açık değildir. Uygulama yolu seçimi, bireysel klinik koşullara göre yapılmalıdır.

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

Miyeloablatif tedaviden sonra kemik iliği nakli uygulanan hastalarda kullanımı TEVAGRASTİM®' in tavsiye edilen başlangıç dozu, 30 dakika veya 24 saat intravenöz infüzyon yoluyla verilen 1.0 MIU (10 µg)/kg/gün veya 24 saat sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilen 1.0 MIU (10 µg)/kg/gün' dür. TEVAGRASTİM®, 20 mL %5' lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları).

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

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

Nötrofil Sayısı	TEVAGRASTİM® Doz Ayarlaması
Ardarda 3 gün $>1.0 \times 10^9/L$	0.5 MIU (5µg)/kg/gün'e düşürülmelidir
Sonra, MNS, ardarda 3 gün daha $>1.0 \times 10^9/L$ ' de kalırsa	TEVAGRASTİM® uygulamasına son verilmelidir.
MNS, tedavi sırasında $<1.0 \times 10^9/L$ ' ye düştüğü takdirde, TEVAGRASTİM® dozu yukarıdaki aşamalara göre yeniden artırılmalıdır.	
MNS= Mutlak nötrofil sayısı	

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

PKPH mobilizasyonunu amaçlayan tek başına kullanımında, önerilen TEVAGRASTİM® dozu 24 saat kesintisiz subkutan infüzyon ya da 5-7 gün süreyle, günlük tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde 1.0 MIU (10µg)/kg/gün' dür. TEVAGRASTİM®, infüzyon yoluyla kullanım için 20 mL %5 glukoz solüsyonu içinde seyreltilmelidir (bkz. 4.2 Uygulama şekli/ Seyreltme talimatları). Lökoferezin zamanlaması: 5 ve 6. günlerde bir ya da iki lökoferez sıklıkla yeterli olur. Diğer koşullarda, ek lökoferezlere gerek duyulabilir. TEVAGRASTİM® uygulamasına son lökofereze kadar devam edilmelidir.

Miyelosupresif kemoterapi sonrasında PKPH' lerin mobilizasyonu için tavsiye edilen TEVAGRASTİM® dozu, kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk günden başlayarak, hedeflenen nötrofil alt düzeyi elde edilene ve nötrofil sayısı normal düzeye ulaşana kadar devam edilmek üzere günlük subkutan enjeksiyon şeklinde 0.5 MIU (5 µg)/kg/gün' dür. Lökoferez, MNS $<0.5 \times 10^9/L$ 'den  $>0.5 \times 10^9/L$ 'ye çıktığı dönem içinde uygulanmalıdır. Yaygın kemoterapi uygulanmamış hastalarda, genellikle bir lökoferez yeterli olmaktadır. Diğer durumlarda, ek lökoferez uygulamaları önerilmektedir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu

Sağlıklı donörlerde PKPH mobilizasyonu için, TEVAGRASTİM® ardarda 4 ile 5 gün süreyle subkutan 1.0 MIU (10µg)/kg/gün dozunda uygulanmalıdır. Lökoferez 5. gün başlatılmalı ve  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> hücre/kg-alıcı vücut ağırlığı kadar hücre toplamak için 6. güne kadar sürdürülmelidir.

Sağlıklı donörlerde allojeneik periferik kan progenitör hücre transplantasyonu öncesinde PKPH mobilizasyonu için olan endikasyonda TEVAGRASTİM®'in 16 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük sağlıklı donörlerde güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon).

Ciddi kronik nötropenili hastalarda kullanımı

Konjenital nötropeni

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

İdiyopatik veya siklik nötropeni

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

Doz ayarlaması

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

Klinik deneylerde, tedaviye cevap veren hastaların %97'sinde  $\leq 2.4$  MIU (24µg)/kg/gün düzeyindeki dozlarla tam bir cevap elde edilmiştir.

Ciddi kronik nötropenili hastalara 2.4 MIU (24µg)/kg/gün'ü aşan dozlarda TEVAGRASTİM® verilmesinin uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir.

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

HIV enfeksiyonu

Nötropenin düzeltilmesi

Önerilen TEVAGRASTİM® başlangıç dozu, günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla verilen 0.1 MIU (1µg)/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 (4µg)/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

Klinik çalışmalarda, hastaların %90' dan fazlası bu dozlarda yanıt vermiş ve n6tropenin ortalanca değeri olarak 2 g6n içerisinde d6zelmesi sağlanmıştır.

Az sayıda hastada (<%10), n6tropenin d6zelmesini sağlamak için 1.0 MIU (10µg)/kg/g6n' e kadar olan dozlar gerekmiştir.

Normal n6trofil sayılarının s6rd6r6lmesi için

N6tropenide d6zelme elde edildiğinde, normal bir n6trofil sayısını s6rd6recek en d6ř6k etkili doz belirlenmelidir. Başlangıç dozunun ayarlanması için, subkutan enjeksiyon yoluyla 30 MIU (300µg)/g6n dozunda uygulama 6nerilmektedir. >2.0x10<sup>9</sup>/L d6zeyinde n6trofil sayısını koruyabilmek için, hastanın MNS değerine bağlı olarak daha başka doz ayarlamaları gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda, >2.0x10<sup>9</sup>/L MNS d6zeyini s6rd6rebilmek için, ortalanca uygulama sıklığı haftada 3 g6n olmak 6zere, haftada 1 g6n ile 7 g6n arasında, 30 MIU (300µg)/g6n dozunda verilmesi gerekmiştir. >2.0x10<sup>9</sup>/L' lik MNS d6zeyinin korunması için uzun d6nem uygulama gerekli olabilir.

### **Uygulama şekli:**

İntraven6z inf6zyon veya subkutan enjeksiyon.

6r6n6n uygulanması ile ilgili talimatlar:

- şiddetli çalkalamadan kaçınınız.
- Kullanmadan 6nce 6zelti g6rsel olarak incelenmelidir. Sadece partik6ls6z, berrak 6zeltiler kullanılmalıdır.
- TEVAGRASTİM<sup>®</sup> kullanıma hazır enjekt6rler bir defalık kullanım içindir.

Seyreltme talimatları:

TEVAGRASTİM<sup>®</sup> 6kme (presipitasyon) olasılığı nedeniyle hiçbir zaman fizyolojik serum (% 0.9 NaCl) içinde seyreltilmez.

Gerektiğinde, TEVAGRASTİM<sup>®</sup> 50 mg/ml %5 glukoz 6zeltisi içinde seyreltilebilir. 0.2 MIU/mL' den (2µg/mL) daha d6ř6k konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

TEVAGRASTİM<sup>®</sup> 1.5 MIU/mL'nin (15 µg/mL) altında konsantrasyonlara seyreltilmiş ise, 2 mg/mL' lik son konsantrasyon elde edilecek şekilde insan serum alb6mini (HSA) ilave edilmelidir. B6ylece, plastik y6zeylere adsorpsiyon 6nlenir.

Bu 6zelti, 2-8°C sıcaklıkta 7 g6n boyunca stabil kalabilir, ancak bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle ilk 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6rnek: 20 mL'lik son enjeksiyon hacminde, 30 MIU'den (300 µg) az toplam filgrastim dozları, %20 (200 mg/mL) insan alb6min sol6syonunun (Ph.Eur.) 0.2 mL' si eklenerek verilmelidir. 0.2 MIU (2 µg)/mL'den daha d6ř6k konsantrasyona seyreltilmesi hiçbir zaman tavsiye edilmez.

### **Kullanıma hazır enjekt6rlerin bir iğne emniyet muhafazası ile kullanılması**

İğne emniyet muhafazası enjeksiyondan sonra iğne batmalarını 6nlemek için iğnenin kapatılmasında kullanılır. Bu enjekt6r6n normal işlevini engellemez.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

TEVAGRASTİM®'in güvenlilik ve etkinliği, sitotoksik kemoterapi alan yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Yenidoğanlarda güvenlilik ve etkinliği incelenmemiştir.

Uzun dönem TEVAGRASTİM® kullanımı, mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  olan ciddi konjenital, siklik veya idiyopatik nötropeni olan çocuklarda, ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda nötrofil sayısının artırılması ve enfeksiyonlara bağlı olayların sıklık ve süresinin azaltılmasında endikedir (bkz. 4.1 Terapotik endikasyonlar).

Çocuklarda ciddi kronik nötropeni ve kanser tedavisi alanında kullanımı

Ciddi kronik nötropeni çalışmalarına katılan hastaların % 65'i 18 yaşın altındadır. Çoğunun konjenital nötropeni hastası olduğu bu yaş grubunda tedavinin etkili olduğu açıktır. Ciddi kronik nötropeni nedeniyle tedavi gören pediyatrik hastalarda güvenlilik profilinde bir farklılık saptanmamıştır.

Pediyatrik hastalarla yapılan klinik çalışmaların verileri TEVAGRASTİM®'in sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda kullanımının etkinliği ve güvenliliğinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

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

#### **Geriatrik popülasyon:**

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

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

TEVAGRASTİM®, 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 progenitör hücre mobilizasyonu için koloni-uyarıcı faktörlerin (TEVAGRASTİM® dahil) uygulanmasından sonra, izole dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların bir kısmı ölümcüldür. TEVAGRASTİM® kullanan bireylerde, özellikle PKPH mobilizasyonu için TEVAGRASTİM® 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.

Granülosit koloni-stimüle edici faktör uygulamasından sonra kapiler kaçış sendromu rapor edilmiştir. Kapiler kaçış sendromu hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon ile karakterize bir sendromdur. Kapiler kaçış sendromu semptomlarını sergileyen hastalar yakından izlenmeli ve aralarında yoğun bakım ihtiyacının da bulunabileceği standart semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

#### a) Erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS)

Erişkin respiratuvar distres sendromu, TEVAGRASTİM® alan, sepsisli nötropeni hastalarında bildirilmiştir ve nötrofillerin akciğerdeki inflamasyon bölgelerine akınına sekonder olarak görüldüğü varsayılmaktadır. TEVAGRASTİM® kullanan ve ateş, pulmoner infiltrat ya da respiratuvar distres görülen nötropeni hastaları ARDS olasılığı için izlenmelidir. ARDS görüldüğünde TEVAGRASTİM® 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* olarak artırabilir ve bazı non-miyeloid hücrelerde de *in vitro* benzer etkiler görülebilir.

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

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

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

### c) Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda

#### Lökositoz

0.3 MIU/kg/gün (3µg/kg/gün)' ün üzerindeki dozlarda TEVAGRASTİM® alan hastaların %5'inden daha azında  $100 \times 10^9/L$  veya daha yüksek lökosit (beyaz kan hücresi) sayısı görülmüştür. Bu lökosit sayısına bağlanabilecek direkt bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, ciddi lökositoz riski göz önünde bulundurularak, TEVAGRASTİM® tedavisi sırasında düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı beklenen alt seviyenin  $50 \times 10^9/L$  üzerinde ise, TEVAGRASTİM® tedavisi derhal kesilmelidir. Öte yandan PKPH mobilizasyonu için uygulanan TEVAGRASTİM® 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 TEVAGRASTİM® ile tedavi miyelosupresif kemoterapiye bağlı anemi ve trombositopeniyi önlemez. Yüksek dozda kemoterapi alma riskinden dolayı (örn. ürün bilgilerinde belirtilen ilacın tam dozu), hasta daha büyük anemi ve trombositopeni riski altında olabilir. Trombosit sayısının ve hematokritin düzenli izlenmesi tavsiye edilir. Ciddi trombositopeniye neden oldukları bilinen ve tek başına veya kombine edilerek kullanılan kemoterapötik maddeler verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

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

### d) Periferik kan progenitor hücrelerinin mobilizasyonu amaçlanan hastalar

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

#### Mobilizasyon

Önerilen iki mobilizasyon yöntemini (tek başına ya da kemik iliğini baskılayıcı kemoterapiyle kombine filgrastim uygulaması) aynı hasta grubu üzerinde karşılaştıran herhangi bir prospektif randomize çalışma yürütülmemiştir. Gerek hastalar arasında, gerek CD34+ hücrelerinin laboratuvar tahlil sonuçları arasındaki değişkenlik düzeyi, çalışmalar arasında bir karşılaştırma yapmanın güçlüğünü ortaya koymaktadır.

Bu nedenle uygun bir yöntem önermek zordur. Mobilizasyon yönteminin seçiminde, her hasta için bireysel olarak yürütülen tedavinin amaçlarıyla paralel bir yaklaşım sağlanmalıdır.

#### Daha önce sitotoksik ilaç kullananlar

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



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

#### Progenitör hücre miktarının ölçülmesi

TEVAGRASTİM® tedavisi uygulanan hastalarda progenitör hücre sayısının ölçülmesi aşamasında, kullanılan kantitatif yöntemle özen gösterilmelidir. CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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).

16 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde normal donörlerde TEVAGRASTİM®'in güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

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

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

Antikoagüle edilen veya hemostaz defektleri olduğu bilinen donörlerde lökoferez uygulanmamalıdır.

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

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

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

Yine de, TEVAGRASTİM® veya diğer miyeloid büyüme faktörlerinin sağlıklı vericilere 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.

TEVAGRASTİM® 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 artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

e) Ciddi kronik nötropeni hastalarında

Lösemi veya miyelodisplastik sendroma (MDS) dönüşüm

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

TEVAGRASTİM® ile tedavi edilen ciddi kronik nötropeni hastalarında düşük sıklıkta (yaklaşık %3) miyelodisplastik sendrom (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 TEVAGRASTİM® tedavisiyle ilişkileri belirsizdir. Başlangıçta sitogenetik değerlendirmeleri normal olan yaklaşık %12'lik bir hasta alt grubunda daha sonraki rutin değerlendirme tekrarlarında monozomi 7'yi de içeren anomaliler saptanmıştır. Ciddi kronik nötropeni hastalarında anormal sitogenetik gelişimle karşılaşıldığında, TEVAGRASTİM® tedavisini sürdürmenin riskleri ile yararları dikkatle değerlendirilmelidir; MDS veya lösemi ortaya çıkması halinde TEVAGRASTİM® tedavisi kesilmelidir. Ciddi kronik nötropeni hastalarının uzun süreli tedavisinin, hastaları sitogenetik anomaliler, MDS veya lösemiye dönüşüm açısından duyarlı hale getirip getirmediği henüz belirgin değildir.

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

## Diğerleri

Viral enfeksiyonlar gibi, geçici nötropeniye yol açan nedenler dışlanmalıdır. Splenomegali (dalak büyümesi), doğrudan doğruya TEVAGRASTİM® tedavisinin bir sonucudur. Araştırmalarda, AKN' li hastaların %31'inde palpe edilebilen splenomegali olduğu saptanmıştır. Radyografik olarak saptanan dalaktaki hacim artışı, TEVAGRASTİM® tedavisinin ilk döneminde ortaya çıkar ve daha sonra belirli bir düzeyde sabit kalır. Dozun azaltılmasının splenomegalinin (dalak büyümesinin) 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. Yenidoğanda ve otoimmün nötropenisi olan hastalarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Pediatrik popülasyon)

## f) HIV enfeksiyonlu hastalarda özel önlemler

### Kan sayımları

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

### Artan dozlarda miyelosupresif ilaçlar ile ilişkili risk

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

## Miyelosüpresyona yol açan enfeksiyonlar ve maligniteler

Nötropeni, kemik iliğini infiltre eden *Mycobacterium avium* kompleks gibi fırsatçı enfeksiyonlar ya da lenfoma gibi malignitelere bağlı olabilir. Kemik iliğini infiltre edici enfeksiyonlar ya da malignitesi olduğu bilinen hastalarda nötropeni tedavisi için, TEVAGRASTİM® uygulanmasına ek olarak, altta yatan hastalığın da uygun bir şekilde tedavisi düşünülmelidir. TEVAGRASTİM®' in 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 granulosit-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 lokosit sayılarının, olumsuz bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle klinisyenler, orak hücre hastalığı olan kişilere TEVAGRASTİM® uygularken dikkatli olmalı, gerekli klinik parametreler ve laboratuvar değerlerini yakından izlemeli ve TEVAGRASTİM® 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 TEVAGRASTİM® tedavisi gören osteoporozlu hastalarda kemik yoğunluğunun izlenmesi tavsiye edilir.

TEVAGRASTİM®' in miyeloid progenitörün önemli düzeyde azaldığı hastalarda etkisi araştırılmamıştır. TEVAGRASTİM®, 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).

TEVAGRASTİM®' in "graft versus host" (GvHD) hastalığında etkisi tanımlanmamıştır.

Öksürük, ateş ve dispne ile birlikte pulmoner infiltrasyonun radyolojik bulgularının ortaya çıkması ve pulmoner fonksiyonda bozulma, yetişkin solunum güçlüğü sendromunun (ARDS) ön işaretleri olabilir. TEVAGRASTİM® tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

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

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

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

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

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Miyelosupresif sitotoksik kemoterapiyle aynı gün verilen TEVAGRASTİM®'in güvenlilik ve etkinliği belirlenmemiştir. Hızla bölünen miyeloid hücrelerin miyelosupresif sitotoksik kemoterapiye olan duyarlılığı göz önüne alındığında, TEVAGRASTİM®'in, sitotoksik kemoterapidenden 24 saat öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki sürede kullanılmaması tavsiye edilir. TEVAGRASTİM® 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, TEVAGRASTİM®'in 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' dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

## **Gebelik dönemi**

Literatürde, filgrastimin gebe kadınlarda plasentadan geçtiğini gösteren raporlar bulunmaktadır (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri: Toksikite).

Filgrastimin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

## **Laktasyon dönemi**

TEVAGRASTİM®, in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. TEVAGRASTİM® emziren kadınlara tavsiye edilmez.

## **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

TEVAGRASTİM®, in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir. Eğer hasta halsizlik hissediyorsa, araç veya makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### *Güvenlik profilinin özeti*

Tedavi gecikirse hayati tehlikesi olan kapiler kaçış sendromu, granülosit koloni-stimüle edici faktörlerin uygulanmasından sonra, kemoterapi alan kanser hastalarında ve periferik kan progenitor hücre mobilizasyonu amaçlanan sağlıklı donörlerde yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ) şekilde bildirilmiştir; bakınız bölüm 4.4 ve bölüm 4.8)

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, TEVAGRASTİM®, in, sitotoksik kemoterapiye bağlı yan etkilerin sıklığını artırmadığı saptanmıştır. TEVAGRASTİM®/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 bildirimi daha fazladır. Bazı vakalarda ilacın tekrar verilmesi, semptomların yeniden oluşmasına neden olmuştur.

Önerilen dozlardaki TEVAGRASTİM® uygulamalarına, sıklıkla kas ve iskelet sisteminden kaynaklanan özellikle medüller kemiklerdeki ağrılar eşlik eder. Bunlar zaman zaman ciddi (yaygın-%3) olabilmekle birlikte genelde hafif ya da orta şiddettedir (çok yaygın-%10) ve genellikle standart ağrı kesicilerle kontrol altına alınabilmektedir. Daha seyrek istenmeyen olaylar arasında uriner sorunlar yer almaktadır (daha çok hafif ya da orta şiddette dizüri). Nadiren, kan basıncında, klinik tedavi gerektirmeyen geçici düşüşlerle karşılaşıldığı 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 TEVAGRASTİM® ile neden-sonuç ilişkisi belirlenmemiştir.

TEVAGRASTİM® ile tedavi edilen hastalarda, seyrek kütanöz vaskulit olayları bildirilmiştir. TEVAGRASTİM® alan hastalardaki vaskulitin mekanizması bilinmemektedir.

Zaman zaman Sweet sendromunun (akut febril dermatoz) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bireysel olgularda, romatoid artrit 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, alkali fosfataz, serum ürik asit ve gamaglutamil transpeptidaz 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**

Çok yaygın: Yükselmiş alkali fosfataz, yükselmiş LDH, yükselmiş ürik asit

Yaygın: Anoreksi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

#### **Vasküler bozukluklar:**

Yaygın olmayan: Venookluzif hastalık, sıvı- hacim bozuklukları, kapiler kaçış sendromu

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük, boğaz ağrısı

Çok seyrek: Pulmoner infiltrat

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Kabızlık, diyare, mukozit

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok yaygın: Yükselmiş GGT

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü

Çok seyrek: Sweet Sendromu, kütanöz vaskulit

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı

Çok seyrek: Romatoid artrit alevlenmesi

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Üriner bozukluklar

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik, genel güçsüzlük, mukozal inflamasyon

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı

### **HIV hastalarında görülen yan etkiler**

Klinik çalışmalarda, TEVAGRASTİM® 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 TEVAGRASTİM® 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, TEVAGRASTİM® tedavisi ile ilişkisi net değildir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Dalak büyümesi

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

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

### **Periferik kan progenitor 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 alkali fosfataz, LDH, SGOT (serum glutamik oksaloasetik transaminaz) ve ürik asit artışları bildirilmiştir; bunlar klinik sekel bırakmamıştır.

Artrit semptomlarında alevlenme seyrek olarak bildirilmiştir.

Şiddetli alerjik reaksiyonları düşündüren semptomlar çok seyrek bildirilmiştir.

PKPH donör çalışmalarında filgrastimin neden olduğuna inanılan baş ağrıları bildirilmiştir.



Lökositoz (BKH>50x10<sup>9</sup>/L) donörlerin %41'inde (çok yaygın) gözlenmiştir ve filgrastim ve lökoferez sonrasında donörlerin %35'inde (çok yaygın) geçici trombositopeni (trombosit sayısı <100x10<sup>9</sup>/L) gözlenmiştir.

Yaygın ancak genellikle asemptomatik splenomegali vakaları ve çok seyrek splenik rüptür olguları G-CSF uygulamasını takiben sağlıklı donörlerde ve hastalarda 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: Alerjik reaksiyonlar

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Yükselmiş alkali fosfataz, yükselmiş LDH

Yaygın olmayan: Artmış SGOT, hiperürisemi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

#### **Vasküler bozukluklar:**

Yaygın olmayan: Kapiler kaçış sendromu

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: Hemoptizi, pulmoner infiltratlar

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Yaygın olmayan: Romatoid artrit alevlenmesi

#### **Ciddi kronik nötropeni hastalarında görülen yan etkiler**

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

Ciddi kronik nötropeni hastalarında TEVAGRASTİM® 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), TEVAGRASTİM® tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra baş ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Anemi ve burun kanaması da bildirilmiştir.

TEVAGRASTİM® tedavisi ile ilişkili olması mümkün ve tipik olarak ciddi kronik nötropeni (CKN) hastalarının %2'sinden azında (yaygın) görülen istenmeyen etkiler, enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar, baş ağrısı, hepatomegali, artralji, saç dökülmesi, osteoporoz ve deri döküntüsüdür.

Uzun süreli kullanımda ciddi kronik nötropeni (CKN) hastalarının %2'sinde (yaygın) kütanöz vaskulit bildirilmiştir. Çok seyrek bazı vakalarda proteinüri/hematüri'ye rastlanmıştır. Serum ürik asit, laktik dehidrojenaz ve alkali fosfataz düzeylerinde klinik belirtilere yol açmayan geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tokluk kan şekeri düzeyinde geçici ve orta derecede düşüşler de gözlenmiştir.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Anemi, splenomegali

Yaygın: Trombositopeni

Yaygın olmayan: Dalak bozuklukları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Azalmış glukoz, artmış alkali fosfataz, artmış LDH, hiperurisemi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Epistaksis

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Diyare

#### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Hepatomegali

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Alopesi, deri döküntüsü, kütanöz vaskulit

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Yaygın: Osteoporoz

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hematüri, proteinüri

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı

## **Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler**

### **Seçilmiş advers etkilerin tanımı**

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

### **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 nedensel bir ilişki olduğunu düşündürür. Ciddi alerjik reaksiyon yaşayan hastalarda filgrastim tedavisi daimi olarak durdurulmalıdır.

### **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).

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Sweet Sendromu.

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

Filgrastim ile tedavi edilen kanser hastalarında psödogut vakaları bildirilmiştir.

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

### **Laboratuvar bozuklukları**

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

### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TEVAGRASTİM®'in doz aşımı durumundaki etkileri tespit edilmemiştir.

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hematopoietik büyüme faktörü (Sitokinler)

ATC Kodu: L03AA02

Etki Mekanizması

İnsan granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF), kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofillerin üretilmesini ve salınmasını düzenleyen bir glikoproteindir. r-metHuG-CSF (filgrastim) içeren TEVAGRASTİM®, 24 saat içinde periferik kan nötrofil sayılarında belirgin artışlara ve monositlerde minör artışlara neden olmaktadır. Bazı ciddi kronik nötropeni hastalarında filgrastim dolaşımdaki eozinofil ve bazofil sayısında minör bir artışa neden olur. Bu hastalardan bazılarında tedaviden önce eozinofili veya bazofili mevcuttur.

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

TEVAGRASTİM® 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.

TEVAGRASTİM® ile tedavi, akut miyeloid lösemi için yapılan indüksiyon kemoterapisini izleyen febril nötropenin süresini, antibiyotik kullanımını ve hastanede kalış süresini belirgin ölçüde azaltır. Ancak, bu durumda ateş ve tespit edilen enfeksiyonların sıklığında bir azalma olmamıştır.

Tek başına veya kemoterapiden sonra TEVAGRASTİM® 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.

TEVAGRASTİM® ile harekete geçirilmiş allojeneik periferik kan progenitör hücrelerinin uygulandığı alıcılarda anlamlı ölçüde daha hızlı hematolojik düzelmeye meydana gelmiş olup, bu durum allojeneik kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında, destek gerektirmeyen trombosit iyileşme süresinin anlamlı ölçüde kısalmasıyla sonuçlanmıştır.

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

HIV enfeksiyonu olan hastalarda TEVAGRASTİM® kullanımı, normal nötrofil sayılarının kalıcı olmasını sağlayarak, antiviral ve/veya diğer miyelosupresif tıbbi ürünlerin planlanan dozlarının verilmesini mümkün kılmaktadır. TEVAGRASTİM® ile tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda, HIV replikasyonunun arttığı yönünde herhangi bir kanıt yoktur.

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

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

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

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

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon hakkında bilgi mevcut değildir.

### Eliminasyon:

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

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

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan filgrastim çalışmaları, ilacın bu hastalarda sağlıklı bireyler ile benzer farmakokinetik ve farmakodinamik profil sergilediğini göstermiştir. Bu koşullarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Sağlıklı bireylere ve kreatin klerensi 30-60 mL/dak olan bireylere kıyasla, ESRD'li hastalarda filgrastime yüksek sistemik maruziyete doğru bir eğilim gözlenmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon:

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

#### Geriatrik popülasyon:

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

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

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

#### Tekrarlanan doz toksisitesi:

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

Karsinojenisite:

Filgrastimin karsinojenik potansiyeli ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İlaç metabolize edici bir enzim sisteminin varlığında veya yokluğunda, filgrastim bakteriyel gen mutasyonlarını indüklemeye başarısız olmuştur. Bazı malign hücrelerin, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir. Filgrastimin herhangi bir tümör tipi için büyüme faktörü olarak rol alabileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Mutajenisite:

Mutajenisite hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

Filgrastimin 500 mikrogram/kg'a kadar olan dozlarında, erkek veya dişi sıçanlarda fertilitte veya gestasyon üzerinde gözlenen bir etkisi olmamıştır.

Teratojenisite:

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda TEVAGRASTİM®'in teratojenik olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Tavşanlarda embriyo kaybı sıklığında artış gözlenmiştir, ancak malformasyon görülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

### 6.2. Geçimsizlikler

TEVAGRASTİM®, tuzlu çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Gerekirse TEVAGRASTİM® %5'lik glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.

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

### 6.3. Raf ömrü

30 ay

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

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

Dondurmayınız.

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

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

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

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

Kullanıma hazır enjektörü şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

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

TEVAGRASTİM® kullanıma hazır enjektörler bir defalık kullanım içindir.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı:** MED İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

**Adres:** Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi  
No:8 C-Blok Kat:3 Ümraniye / İstanbul

**Tel:** (0216) 656 67 00

**Faks:** (0216) 290 27 52

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/264

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

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**