

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neupogen 300 mikrogramu (0,6 mg/ml) šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 30 miljonus vienību [300 mikrogramus (μg)] filgrastīma 0,5 mililitros (0,6 mg/ml).

Filgrastīms (*Filgrastimum* SNN: rekombinants metionila cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors) ir iegūts no *E. coli* (K12), izmantojot gēnu tehnoloģijas metodi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs šķīduma ml satur 0,0015 līdz 0,0023 mmol vai 0,035 līdz 0,052 mg nātrija un 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Neupogen indicēts neitropēnijas ilguma un drudža neitropēnijas rašanās biežuma mazināšanai pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju ļaundabīga audzēja dēļ (izņemot hronisku mieloleikozi un mielodisplastiskus sindromus) ar vispārātzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem un neitropēnijas ilguma mazināšanai pacientiem, kam veic mieloablāciju ar sekojošu kaulu smadzeņu transplantāciju. Uzskata, ka šajos gadījumos ir palielināts ilgstošas smagas neitropēnijas risks.

Neupogen drošums un efektivitāte ir līdzīga pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju.

Neupogen indicēts perifērisko asiņu cilmes šūnu (PACŠ) mobilizēšanai.

Pacientiem, bērniem vai pieaugušajiem, ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kam ANLS (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits) ir $\leq 0,5 \times 10^9/l$ un kam anamnēzē ir smagas vai recidivējošas infekcijas, ilgstoša Neupogen lietošana indicēta neitrofilo leukocītu skaita palielināšanai un ar infekciju saistītu traucējumu biežuma un ilguma mazināšanai.

Neupogen indicēts ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (ANLS $\leq 1,0 \times 10^9/l$) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālas infekcijas risku, kad citi neitropēnijas ārstēšanas veidi nav piemēroti.

4.2 Devas un lietošanas veids

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Ieteicamā Neupogen deva ir 0,5 miljoni vienību (5 μg)/kg dienā. Pirmo Neupogen devu nedrīkst ievadīt ātrāk par 24 h pēc citotoksiskas ķīmijterapijas. Neupogen var ievadīt katru dienu zemādas injekcijas vai intravenozas infūzijas veidā, atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu un ievadot 30 min. laikā (skatīt 6.6 apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka dodama ievadīšanai zemādā. Vienreizējas devas ievadīšanas pētījumā iegūti daži pierādījumi, ka intravenozas ievadīšanas gadījumā var saīsināties zāļu iedarbības ilgums. Šī konstatējuma klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav skaidra. Ievadīšanas veida izvēle atkarīga no konkrētiem klīniskiem apstākļiem. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika lietota subkutāna deva 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dienā (4,0 – 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dienā).

Neupogen jāturpina lietot katru dienu, līdz novērsts paredzamais neitrofilo leukocītu zemākais līmenis un neitrofilo leukocītu skaits ir normalizējies. Pēc vispāratzītas ķīmijterapijas norobežotu audzēju, limfomu un limfoleikozes gadījumā paredzamais ārstēšanas ilgums šo kritēriju izpildei varētu būt līdz 14 dienām. Pēc indukcijas un nostiprinošas ārstēšanas akūtas mieloleikozes gadījumā ārstēšanas ilgums var būt ievērojami lielāks (līdz 38 dienām) atkarībā no izmantotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kas saņem citotoksisku ķīmijterapiju, īslaicīgu neitrofilo leukocītu skaita pieaugumu parasti novēro 1-2 dienas pēc terapijas sākšanas ar Neupogen. Tomēr, lai nodrošinātu ilgstošu terapeitisku atbildes reakciju, Neupogen terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav novērsts neitrofilo leukocītu zemākais līmenis un nav atjaunojies normālais neitrofilo leukocītu skaits. Priekšlaicīga Neupogen terapijas pārtraukšana pirms paredzamā neitrofilo leukocītu zemākā līmeņa sasniegšanas nav ieteicama.

Lietošana pacientiem, kam veic mieloablāciju un pēc tam kaulu smadzeņu transplantāciju

Neupogen ieteicamā sākumdeva ir 1,0 miljons vienību (10 μg)/kg dienā, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 min. vai 24 h laikā, vai 1,0 miljons vienību (10 μg)/kg dienā, ievadot nepārtrauktas zemādas infūzijas veidā 24 h laikā. Neupogen jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6 apakšpunktu).

Pirmo Neupogen devu nedrīkst ievadīt ātrāk par 24 h pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un 24 h laikā pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Ja neitrofilo leukocītu zemākais līmenis novērsts, Neupogen dienas deva jāititrē, ņemot vērā neitrofilo leukocītu atbildes reakciju.

Neitrofilo leukocītu skaits	Neupogen devas pielāgošana
$>1,0 \times 10^9/l$ 3 dienas pēc kārtas	Devu samazināt līdz 0,5 miljoniem vienību/kg dienā
Ja ANLS saglabājas $>1,0 \times 10^9/l$ vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt Neupogen lietošanu
Ja ANLS samazinās $<1,0 \times 10^9/l$ ārstēšanas laikā, Neupogen deva atkal jāpalielina atbilstoši iepriekš minētiem soļiem	

ANLS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

Perifērisko asiņu cilmes šūnu (PACŠ) mobilizēšana pacientiem, kam veic mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju ar sekojošu autologu PACŠ transplantāciju

Ieteicamā Neupogen deva PACŠ mobilizēšanai, lietojot monoterapijas veidā, ir 1,0 miljoni vienību (10 µg)/kg dienā nepārtrauktas 24 h zemādas infūzijas veidā vai vienreizējas ikdienas zemādas injekcijas veidā 5 - 7 dienas pēc kārtas. Infūzijām Neupogen jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6 apakšpunktu). Leikoferēzes laiks: bieži pietiek ar vienu vai divām leikoferēzēm 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt nepieciešamas papildus leikoferēzes. Neupogen jāturpina lietot līdz pēdējai leikoferēzei.

Ieteicamā Neupogen deva PACŠ mobilizēšanai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 miljoni vienību (5 µg)/kg dienā katru dienu zemādas injekcijas veidā no pirmās dienas pēc ķīmijterapijas pabeigšanas līdz paredzamais zemākais neitrofilo leikocītu līmenis ir novērsts un neitrofilo leikocītu skaits ir atjaunojies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikā, kad ANLS palielinās no $<0,5 \times 10^9/l$ līdz $>5,0 \times 10^9/l$. Pacientiem, kam nav veikta plaša ķīmijterapija, bieži vien pietiek ar vienu leikoferēzi. Citos apstākļos ieteicams veikt papildus leikoferēzes.

Perifērisko asiņu cilmes šūnu (PACŠ) mobilizēšana veseliem donoriem pirms alogēniskas perifērisko asiņu cilmes šūnu transplantācijas

PACŠ mobilizēšanai veseliem donoriem Neupogen jāievada 10 µg/kg dienā zemādā 4 – 5 dienas pēc kārtas. Lai savāktu 4×10^6 CD34⁺ šūnu/kg recipienta ķermeņa masas, leikoferēze jāsāk 5. dienā un jāturpina līdz 6. dienai, ja nepieciešams.

Lietošana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija: ieteicamā sākumdeva ir 1,2 miljoni vienību (12 µg)/kg dienā zemādā vienā vai dalītas devās. Idiopātiska vai cikliska neitropēnija: ieteicamā sākumdeva ir 0,5 miljoni vienību (5 µg)/kg dienā zemādā vienā vai dalītās devās.

Devas pielāgošana: Neupogen jāievada zemādas injekcijas veidā katru dienu, līdz neitrofilo leikocītu skaits ir $>1,5 \times 10^9/l$ un var tikt noturēts šādā līmenī. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai saglabātu adekvātu neitrofilo leikocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc 1-2 terapijas nedēļām sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi atkarībā no pacienta atbildes reakcijas. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1-2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leikocītu skaitu uzturētu $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Straujāku devas palielināšanu var apsvērt pacientiem ar smagu infekciju. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kam bija atbildes reakcija, pilnīga atbildes reakcija bija, lietojot devu ≤ 24 µg/kg dienā. Ilgstošs drošums, lietojot Neupogen vairāk nekā 24 µg/kg dienā pacientiem ar SHN, nav noteikts.

Cita informācija

Ārstēšanu ar Neupogen drīkst veikt tikai sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze ārstēšanā ar G-KSF un hematoloģijā un kam ir nepieciešamā diagnostiskā aparatūra. Mobilizēšanas un aferēzes procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šai jomā un kur var precīzi veikt asinsrades cilmes šūnu kontroli.

Klīniskajos pētījumos ar Neupogen iekļauts neliels skaits gados vecāku pacientu, bet ar šo grupu nav veikti īpaši pētījumi, tādēļ nav iespējams dot specifiskus ieteikumus par devām.

Neupogen pētījumi pacientiem ar smagiem nieru vai aknu funkcijas traucējumiem parādīja, ka viņiem farmakokinētikas un farmakodinamikas raksturojums ir līdzīgs normāliem indivīdiem. Šajos gadījumos nav nepieciešama devas pielāgošana.

Lietošana bērniem SHN un vēža gadījumos

65% no pacientiem, kuri tika pētīti SHN pētījumu programmā, bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija skaidra. Nekonstatēja drošuma atšķirības smagas hroniskas neitropēnijas dēļ ārstētiem bērniem.

Ar bērniem veiktu klīnisko pētījumu dati liecina, ka Neupogen drošums un efektivitāte ir līdzīga gan pieaugušajiem, gan bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju.

Ieteicamās devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kas saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

Lietošana pacientiem ar HIV infekciju

Neitropēnijas novēršana

Ieteicamā Neupogen sākumdeva ir 0,1 miljons vienību (1 µg)/kg dienā, ievadot katru dienu zemādas injekcijas veidā, devu titrējot maksimāli līdz 0,4 miljoniem vienību (4 µg)/kg dienā, kamēr tiek sasniegts un uzturēts normāls neitrofilo leukocītu skaits (ANLS >2,0 x 10⁹/l). Klīniskajos pētījumos, lietojot šīs devas, >90% pacientu bija atbildes reakcija, neitropēniju novēršot vidēji 2 dienās.

Lai novērstu neitropēniju, nelielam pacientu skaitam (<10%) bija nepieciešama deva līdz 1,0 miljonam vienību (10 µg)/kg dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšana

Kad novērsta neitropēnija, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Dienas devas mainīšanai devas pielāgošanu ieteicams sākt ar 30 miljoniem vienību (300 µg) dienā zemādas injekcijas veidā. Lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu >2,0 x 10⁹/l, var būt nepieciešama turpmāka devas pielāgošana atkarībā no pacienta ANLS. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu ANLS >2,0 x 10⁹/l, bija jālieto deva 30 miljoni vienību (300 µg) dienā 1-7 dienas nedēļā ar vidējo zāļu lietošanas biežumu 3 dienas nedēļā. Lai ANLS uzturētu >2,0 x 10⁹/l, zāles var būt jālieto ilgstoši.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neupogen nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu, pārsniedzot noteikto devu režīmu.

Neupogen nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem attīstās leikoze vai ir pierādījumi par leikozes attīstību.

Laundabīgu šūnu augšana

Granulocītu koloniju stimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot uz dažām ne-mieloīdām šūnām *in vitro*.

Neupogen lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar mielodisplastisku sindromu vai hronisku mieloleikozi nav noteikta.

Neupogen nav indicēts šajos gadījumos. Īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu hroniskas mieloleikozes blasttransformāciju no akūtas mieloleikozes (AML).

Ņemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti pacientiem ar sekundāru AML, Neupogen jālieto uzmanīgi.

Neupogen lietošanas drošums un efektivitāte par 55 gadiem jaunākiem *de novo* pacientiem ar AML un labu citoģenēzi (t(8;21), t(15;17), un inv(16)), nav noteikta.

Cita īpaša piesardzība

Kaulu blīvuma kontrole var būt indicēta pacientiem ar osteoporotisku kaulu pamatslimību, kam veic ilgstošu terapiju ar Neupogen vairāk nekā 6 mēnešus.

Pēc G-CSF lietošanas saņemti ziņojumi par pulmonālu nevēlamu iedarbību, īpaši intersticiālu plaušu slimību. Augstāks risks ir pacientiem, kuriem nesēn bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija. Plaušu pazīmju, piemēram, klepus, drudža un dispnojas parādīšanās saistībā ar plaušu infiltrātu rentgenoloģiskām pazīmēm un plaušu funkcijas pasliktināšanos var būt sākotnējas akūta elpošanas distresa sindroma (AEDS) pazīmes. Neupogen lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ziņots par kapilāru noplūdes sindromu, ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru noplūdes sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pilnšļirces adatas aizsargavalks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpaša piesardzība vēža slimniekiem

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks novērots mazāk nekā 5% pacientu, kuri saņem par 0,3 miljoniem vienību/kg ($3 \mu\text{g/kg}$ dienā) lielāku Neupogen dienas devu. Nav novērotas uz šo leikocitozes pakāpi tieši attiecināmas blakusparādības. Tomēr, ņemot vērā smagas leikocitozes iespējamo izraisīto risku, Neupogen terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc paredzamā zemākā līmeņa sasniegšanas leikocītu skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, Neupogen lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Tomēr Neupogen lietošanas laikā PACŠ mobilizēšanai, ja leikocītu skaits pieaug $>70 \times 10^9/l$, Neupogen lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaši uzmanīgi pacienti jāārstē ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīta to uzlabota ietekme uz audzēju, un palielinātas ķīmijterapeitisko līdzekļu devas var radīt paaugstinātu toksiskumu, izraisot sirds, plaušu, neiroloģiskas un dermatoloģiskas reakcijas (lūdzu, skatīt informāciju par konkrētā lietotā ķīmijterapijas līdzekļa ordinēšanu).

Ārstēšana ar Neupogen monoterapijas veidā nenovērš mielosupresīvas ķīmijterapijas izraisītu trombocitopēniju un anēmiju. Sakarā ar iespēju saņemt lielākas ķīmijterapijas devas (piemēram, pilnu devu no ordinētās shēmas), pacientam var būt augstāks trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaši uzmanīgi monoterapijas vai kombinācijas veidā jālieto ķīmijterapijas līdzekļi, kuri izraisa smagu trombocitopēniju.

Konstatēts, ka Neupogen mobilizētu PACŠ lietošana mazina trombocitopēnijas smagumu un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Cita īpaša piesardzība

Nav pētīta Neupogen iedarbība pacientiem ar ievērojami samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu. Lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu, Neupogen galvenokārt darbojas uz neitrofilām cilmes šūnām. Tādēļ pacientiem ar samazinātu cilmes šūnu skaitu, neitrofilo leukocītu atbildes reakcija var būt samazināta (piemēram, pacientiem, kurus ārstē ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, vai pacientiem ar audzēja infiltrāciju kaulu smadzenēs).

Dažkārt pacientiem, kas tiek ārstēti ar lielām ķīmijterapijas devām ar sekojošu transplantāciju, ziņots par vaskulāriem traucējumiem, tostarp okluzīvu vēnu slimību un šķidruma tilpuma pārmaiņām.

Ziņots par transplantāta atgrūšanas slimības gadījumiem un letāliem iznākumiem pacientiem, kas saņēmuši G-KSF pēc alogēniskas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Pastiprināta hematopoēzes aktivitāte kaulu smadzenēs kā atbilde uz terapiju ar augšanas faktoru ir saistīta ar pārejošas patoloģijas kaulu attēliem. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu attēldiagnostikas rezultātus.

Īpaši norādījumi pacientiem, kam tiek veikta perifērisko asiņu cilmes šūnu mobilizēšana

Mobilizēšana

Nav veikta divu ieteicamo metožu (Neupogen monoterapijas veidā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) prospektīva, randomizēta salīdzināšana vienai un tai pašai pacientu populācijai. Atšķirību pakāpe atsevišķu pacientu vidū un starp CD34⁺ šūnu laboratoriskiem izmeklējumiem nozīmē, ka ir grūti tieši salīdzināt dažādus pētījumus. Tādēļ ir grūti ieteikt optimālo metodi. Mobilizēšanas metode jāizvēlas, ņemot vērā vispārējo ārstēšanas mērķi konkrētam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ļoti plašu mielosupresīvu terapiju, var nebūt pietiekama PACŠ mobilizēšana, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rezultātu ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai paātrinātu trombocītu skaita atjaunošanos tādā pašā mērā.

Daži citotoksiskie līdzekļi īpaši toksiski ietekmē asinsrades cilmes šūnas un var nelabvēlīgi ietekmēt cilmes šūnu mobilizēšanu. Tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BHNU) un karboplatīns, lietojot ilgstoši pirms cilmes šūnu mobilizēšanas mēģinājuma, var mazināt cilmes šūnu mobilizēšanas rezultātu. Tomēr pierādīts, ka melfalāna, karboplatīna vai BHNU lietošana kopā ar Neupogen ir efektīva cilmes šūnu mobilizēšanai. Kad tiek izskatīts jautājums par perifērisko asins cilmes šūnu transplantāciju, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizēšanas procedūru pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Īpaša uzmanība pirms ķīmijterapijas sākšanas ar lielām devām šādiem pacientiem jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam. Ja rezultāts nav pietiekams, ņemot vērā iepriekš minētos kritērijus, jāapsver alternatīvi terapijas veidi, kuriem nav nepieciešama cilmes šūnu skaita palielināšana.

Cilmes šūnu produkcijas vērtēšana

Vērtējot iegūto cilmes šūnu skaitu ar Neupogen ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš daudzuma noteikšanas metodei. CD34⁺ šūnu skaita citometriskās analīzes rezultāti mainās atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes, un ieteikumi par skaitu, kas noteikts pētījumos citās laboratorijās, jāvērtē uzmanīgi.

CD34⁺ atkārtoti ievadīto šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc ķīmijterapijas ar lielām devām attiecības statistiskā analīze liecina par kompleksu, bet ilgstošu sakarību.

Ieteicamais minimālais iegūto CD34⁺ šūnu skaits/kg $\geq 2,0 \times 10^6$ pamatojas uz publicēto pieredzi ar atbilstošu hematoloģisku šūnu atjaunošanos. Par šo lielāks iegūto šūnu skaits korelē ar ātrāku šūnu atjaunošanos, bet zemāks – ar lēnāku.

Īpaša piesardzība veseliem donoriem, kam tiek veikta PACŠ mobilizēšana

PACŠ mobilizēšana nedod tiešu klīnisku guvumu veseliem donoriem un jāapsver tikai alogēniskas cilmes šūnu transplantācijas gadījumā.

PACŠ mobilizēšana jāapsver tikai donoriem, kas atbilst normāliem klīniskās un laboratoriskās piemērotības kritērijiem cilmes šūnu došanai, pievēršot īpašu uzmanību hematoloģiskiem raksturlielumiem un infekcijas slimībām.

Neupogen drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kas jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav vērtēta.

Īslaicīga trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novērota 35% pētīto pacientu. To vidū ziņots par diviem gadījumiem, kad trombocītu skaits bijis $< 50 \times 10^9/l$, un šie gadījumi tiek saistīti ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēze, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kam trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kas lieto antikoagulantus vai kam ir asinsreces traucējumi.

Ja leukocītu skaits sasniedz $> 70 \times 10^9/l$, Neupogen lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina tā deva.

Donori, kas saņem G-KSF PACŠ mobilizēšanai, jākontrolē, līdz hematoloģiskie raksturlielumi atgriežas normas robežās.

Veseliem donoriem pēc G-KSF lietošanas tika novērotas īslaicīgas citoģenētiskas patoloģijas. Šo pārmaiņu nozīme nav zināma. Tomēr nevar izslēgt ļaundabīga mieloīda klona veicināšanas risku. Aferēzes centrā ieteicams veikt sistemātisku cilmes šūnu donoru reģistrēšanu un novērošanu vismaz 10 gadus, lai nodrošinātu ilgstoša drošuma kontroli.

Pēc granulocītu koloniju stimulējošu faktoru (G-KSF) lietošanas veseliem donoriem (un pacientiem) ir bieži ziņots par splenomegāliju, kas vairumā gadījumu bija asimptomātiska, un retāk par liesas plīsumu. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ ir rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piemēram, veicot klīnisku izmeklēšanu, izmantojot ultraskaņu). Liesas plīsuma diagnoze jāapsver donoriem un/vai pacientiem, kas sūdzas par sāpēm vēdera augšdaļā kreisā pusē vai par sāpēm plecā.

Veseliem donoriem bieži ziņots par aizdusu un retāk par citām ar plaušām saistītām blakusparādībām (asiņu atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās un hipoksija). Gadījumā, ja pastāv aizdomas par blakusparādībām, kas saistītas ar plaušām, vai ja tās ir konstatētas, jāapsver Neupogen terapijas pārtraukšana un atbilstošas medicīniskās palīdzības sniegšana.

Īpaša piesardzība ar Neupogen mobilizētu alogēnisku perifērisko asiņu cilmes šūnu saņēmējiem

Patreizējie dati norāda, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnisku PACŠ transplantātu un saņēmēju var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta reakcijas pret saimnieku (TpS) risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši norādījumi pacientiem ar SHN

Asins šūnu skaits

Trombocītu skaits stingri jākontrolē, īpaši Neupogen terapijas pirmās nedēļās. Pacientiem, kam attīstās trombocitopēnija, t.i., trombocītu skaits patstāvīgi ir $< 100\ 000/\text{mm}^3$, jāapsver Neupogen lietošanas periodiska pārtraukšana vai devas samazināšana.

Var būt citas asins šūnu pārmaiņas, tostarp anēmija un īslaicīga mieloīdo cilmes šūnu skaita palielināšanās, kuru gadījumā nepieciešama stingra šūnu skaita kontrole.

Pāreja leukēmijā vai mielodisplastiskajā sindromā

Īpaši uzmanīgi jādiagnosticē SHN, lai to atšķirtu no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikoze. Pirms ārstēšanas jāveic pilna asins analīze, nosakot šūnu diferenciāciju un trombocītu skaitu, un jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajos pētījumos ar Neupogen ārstētiem pacientiem ar SHN reti (aptuveni 3%) bija mielodisplastiski sindromi (MDS) vai leikoze. Šāds novērojums veikts tikai pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir dabiski slimības sarežģījumi, un saistība ar Neupogen terapiju nav skaidra. Apakšgrupā ar aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnēji bija normāla citoģenēze, vēlāk, veicot atkārtoti parasto novērtējumu, konstatēja patoloģiskas pārmaiņas, tostarp 7. hromosomas monosomiju. Pašlaik nav skaidrs, vai ilgstoša terapija pacientiem ar SHN neveicina citoģenētiskas patoloģijas, MDS vai leukēmisku transformāciju. Pacientiem regulāri (aptuveni ik pēc 12 mēnešiem) ieteicams veikt morfoloģisku un citoģenētisku kaulu smadzeņu izmeklēšanu.

Cita īpaša piesardzība

Jāizslēdz īslaicīgas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcijas.

Splenomegālija ir tieša ārstēšanas ar Neupogen ietekme. Pētījumos trīsdesmit vienam procentam (31%) pacientu konstatēja palpējamu splenomegāliju. Radiogrāfiski noteiktais tilpuma palielinājums bija Neupogen terapijas sākumā un pēc tam saglabājās nemainīgs. Devas samazināšana palēnināja vai pārtrauca liesas palielināšanos, un 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija. Regulāri jānovērtē liesas izmērs. Lai konstatētu patoloģisku liesas izmēra palielināšanos, pietiek ar vēdera palpāciju.

Hematūrija bija bieža, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai kontrolētu šos traucējumus, regulāri jāveic urīna analīze.

Zāļu drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav noteikta.

Īpaša piesardzība pacientiem ar HIV infekciju

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANLS), īpaši pirmajās Neupogen terapijas nedēļās. Lietojot Neupogen sākumdevu, dažiem pacientiem atbildes reakcija var būt ātra un ar ievērojamu neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos. Pirmajās 2-3 Neupogen lietošanas dienās ANLS ieteicams noteikt katru dienu. Pēc tam ANLS ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā pirmās divas nedēļas un pēc tam balstterapijas laikā vienreiz nedēļā vai vienreiz divās nedēļās. Lietojot Neupogen neregulāri pa 30 miljoniem vienību (300 μg) dienā, pacientiem var būt plašas ANLS svārstības laikā. Lai noteiktu pacienta kopējo un zemāko ANLS, asins paraugus ANLS noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotās Neupogen devas lietošanas.

Risks, saistīts ar mielosupresīvu līdzekļu palielinātām devām

Ārstēšana ar Neupogen monoterapijas veidā nenovērš mielosupresīvu līdzekļu izraisītu trombocitopēniju un anēmiju. Tā kā lietojot Neupogen, pacientam ir iespēja saņemt šo līdzekļu lielāku devu vai vairākus līdzekļus, pacientam var būt palielināts trombocitopēnijas un anēmijas attīstības risks. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Kaulu smadzeņu nomākumu izraisošas infekcijas un ļaundabīgi audzēji

Neitropēnija var būt oportūnistisku infekciju infiltrācijas kaulu smadzenēs, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa vai ļaundabīgu audzēju, piemēram, limfomas dēļ. Pacientiem ar zināmu infekcijas vai ļaundabīga audzēja infiltrāciju kaulu smadzenēs jāapsver atbilstoša pamatslimības ārstēšana papildus Neupogen lietošanai neitropēnijas ārstēšanai. Neupogen iedarbība uz neitropēniju infekcijas vai ļaundabīga audzēja kaulu smadzenēs infiltrācijas dēļ nav labi noteikta.

Īpaša piesardzība sirpjveida šūnu slimības gadījumā

Ziņots par sirpjveida šūnu krīzēm, dažos gadījumos letālām, kad Neupogen tika lietots pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Neupogen lietošanu pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, un tikai pēc rūpīgas varbūtējā riska un guvuma izvērtēšanas.

Visi pacienti

Neupogen satur sorbītu (E420). Pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesamību nedrīkst lietot šīs zāles.

Neupogen satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katros 0,6 mg/ml, t. i., praktiski nesatur nātriju.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-KSF) izsekojamību, pacienta slimības vēsturē skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Neupogen drošums un efektivitāte, lietojot vienā dienā ar mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, nav skaidri noteikta. Ņemot vērā ātri dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, Neupogen nav ieteicams lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Sākotnējie dati par nelielu skaitu vienlaikus ar Neupogen un 5-fluoruracilu ārstētiem pacientiem liecina, ka neitropēnijas smagums var palielināties.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos vēl nav izpētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, tas var pastiprināt Neupogen iedarbību. Lai gan šī mijiedarbība nav formāli pētīta, nav pierādījumu, ka šāda mijiedarbība būtu kaitīga.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Neupogen drošums grūtniecēm nav pierādīts. Literatūrā ir ziņojumi, ka filgrastīms šķērso placentu grūtniecēm. Pētījumi ar žurkām un trušiem neliecina par Neupogen teratogēniskām īpašībām. Trušiem novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, bet kroplība nav novērota. Grūtniecības laikā Neupogen lietošanas iespējamais risks auglim jāvērtē, ņemot vērā iespējamo terapeitisko guvumu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Neupogen izdalās mātes pienā. Neupogen nav ieteicams lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos vēža slimniekiem visbiežāk sastopamā blakusparādība bija vieglas vai mēreni izteiktas kaulu un muskuļu sāpes 10% pacientu un stipras kaulu un muskuļu sāpes 3% pacientu.

Ziņots arī par transplantāta atgrūšanas slimību (Graft versus Host Disease - GvHD) (skatīt tālāk „c” sadaļu).

PACŠ mobilizācijā veseliem donoriem visbiežāk ziņotā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes. Donoriem tika novērota leukocitoze, un pēc filgrastīma un leukoferēzes donoriem tika novērota arī trombocitopēnija. Tika ziņots arī par splenomegāliju un liesas plīsumu. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli.

Pacientiem ar SHN visbiežākā blakusparādība saistībā ar Neupogen bija sāpes kaulos, vispārējās skeleta-muskuļu sāpes un splenomegālija. Pacientiem ar iedzimtu neitropēniju, kurus ārstēja ar Neupogen, attīstījās mielodisplastiskie sindromi (MDS) vai leukēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju, un veseliem donoriem, kam veic perifērisko asiņu cilmes šūnu mobilizēšanu pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas, ziņots retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); skatīt 4.4. apakšpunktu un „c” sadaļu 4.8. apakšpunktā.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar HIV vienīgā blakusparādība, ko uzskatīja par pastāvīgi saistītu ar Neupogen ievadīšanu, bija skeleta-muskuļu sāpes, sāpes kaulos un mialģija.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Dati tabulās apraksta klīniskos pētījumos ziņotās blakusparādības un spontāno ziņojumu blakusparādības. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Dati uzrādīti atsevišķi vēža slimniekiem, PACŠ mobilizācijā veseliem donoriem, SHN pacientiem un HIV pacientiem, aprakstot dažādus nevēlamo reakciju profilus šajās populācijās.

Vēža pacienti

MedDRA orgānu sistēmas klase	Blakusparādības				
	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1000$)	Ļoti reti ($< 1/10,000$)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Sirpjveida šūnu krīze ^a		

MedDRA orgānu sistēmas klase	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10,000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10,000)
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība pret zālēm ^a	Transplantāta atgrūšanas slimība ^b		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs Paaugstināts laktātdehidrogēnāzes līmenis asinīs Samazināta ēstgriba ^a		Pseudopodagra ^a		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a				
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija	Okluzīva vēnu slimība ^d Šķidruma tilpuma pārmaiņas Kapilāru noplūdes sindroms ^a		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes ^a Klepus ^a Dispnoja	Hemoptoja ^e	Akūta respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrācija ^a Plaušu asiņošana		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^a Vemšana ^a Aizcietējums ^a Slikta dūša ^a				
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs				
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^a Alopēcija ^a		Svīta sindroms Ādas vaskulīts ^a		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c		Reimatoīdā artrīta paasinājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija	Urīna patoloģija		

MedDRA orgānu sistēmas klase	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10,000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10,000)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija ^a Nogurums ^a Gļotādu iekaisums ^a	Sāpes krūtīs ^a	Sāpes ^a		

^aSkatīt „c” sadaļu.

^bPacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas ir bijuši ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem (skatīt „c” sadaļu).

^cIetver kaulu sāpes, sāpes mugurā, artralģiju, mialģiju, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, kakla sāpes

^dGadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kam tiek veikta kaulu smadzeņu transplantācija vai PACŠ mobilizācija.

^eGadījumi tika novēroti klīniskos pētījumos.

PACŠ mobilizācija veselīgiem donoriem

MedDRA orgānu sistēmas klase	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10,000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10,000)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Leikocitoze	Splenomegālija	Liesas plīsums		
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiska reakcija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Paaugstināts laktātdehidrogēnāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs)		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Kapilāru noplūdes sindroms ^a		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Plaušu asiņošana Asiņu atkrēpošana Infiltrāti plaušās Hipoksija		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartātamino-transferāzes līmenis		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes*		Reimatoīdā artrīta paasinājums		

^aSkatīt „c” sadaļu.

*Ietver kaulu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, kakla sāpes

Pacienti ar SHN

MedDRA orgānu sistēmas klase	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10,000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10,000)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Splenomegālija Anēmija	Trombocitopēnija	Liesas plīsums		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperurikēmija Pazemināts glikozes līmenis asinīs Paaugstināts laktātdehidrogēnāzes līmenis asinīs				
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Epistakse				
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja				
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatomegālija Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs				
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Ādas vaskulīts Alopēcija			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes* Artralģija	Osteoporoze			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija	Proteīnūrija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Reakcija injekcijas vietā			

*ietver kaulu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, kakla sāpes

Pacienti ar HIV

MedDRA	Blakusparādības
--------	-----------------

orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10,000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10,000)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Splenomegālija			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes*				

*Ietver kaulu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, kakla sāpes

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņem G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, lietojot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, ziņots par kapilāru nolpūdes sindroma gadījumiem. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu slimību, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vēža pacienti

Randomizētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos Neupogen nepalielināja citotoksiskas ķīmijterapijas blakusparādību biežumu. Šajos klīniskajos pētījumos blakusparādības, par kurām ziņots vienlīdz bieži ar Neupogen/ķīmijterapiju un placebo/ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem, bija, piemēram, slikta dūša un vemšana, alopecija, caureja, nogurums, anoreksija (samazināta ēstgriba), gļotādu iekaisums, galvassāpes, klepus, izsitumi, sāpes krūtīs, astēnija, faringolaringeālas sāpes (orofaringeālas sāpes), aizcietējums un sāpes.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ādas vaskulītu ar Neupogen ārstētiem pacientiem. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuriem lieto Neupogen, nav zināms. Klīnisko pētījumu datus biežums tiek vērtēts kā „retāks”.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par Svīta (Sweet) sindroma (akūtas febrilas dermatozes) gadījumiem. Klīnisko pētījumu datus biežums tiek vērtēts kā „retāks”.

Klīniskos pētījumos un pēcregistrācijas periodā ziņots par pulmonālām nevēlamām reakcijām, tostarp intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un infiltrātiem plaušās, kas dažos gadījumos progresē līdz elpošanas mazspējai vai akūta elpošanas distresa sindromam (AEDS), kas var būt letāls (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Klīniskos pētījumos un pēcregistrācijas pieredzē sākotnējās vai sekojošas terapijas laikā ziņots par paaugstinātas jutības veida reakcijām, tostarp anafilaksi, izsitumiem, nātreni, angioedēmu, dispnoju un hipotensiju. Kopumā ziņojumi bija biežāki pēc i.v. ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi atkārtojās pēc terapijas atsākšanas, kas liecina par cēloņsakarību. Slimniekiem, kam ir nopietna alerģiska reakcija, Neupogen lietošana jāpārtrauc pavisam.

Pēcregistrācijas periodā pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību atsevišķos gadījumos ziņots par sirpjveida šūnu krīzēm (skatīt 4.4 apakšpunktu). Klīnisko pētījumu datus biežums tiek vērtēts kā „retāks”.

Pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar Neupogen, ziņots par pseidopodagru. Klīnisko pētījumu datus biežums tiek vērtēts kā „retāks”.

PACŠ mobilizācija veseliem donoriem

Veseliem donoriem un pacientiem pēc granulocītu koloniju stimulējošu faktoru (G-KSF) ievadīšanas ziņots par biežiem, bet parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un retākiem liesas plīsuma gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par plaušu blakusparādībām (asiņu atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās, aizdusa un hipoksija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Artrīta simptomu paasināšanās novērota retāk.

Leikocitoze (leikocītu skaits $> 50 \times 10^9/l$) tika novērota 41% donoru, un pārejoša trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) pēc filgrastīma un leikoferēzes tika novērota 35% donoru.

Pacienti ar SHN

Novērotās blakusparādības ir, piemēram, splenomegālija, kas dažos gadījumos var progresēt, un trombocitopēnija.

Iespējami ar Neupogen terapiju saistītas blakusparādības, kas parasti novērotas $< 2\%$ SHN pacientu, bija reakcija injekcijas vietā, galvassāpes, hepatomegālija, artralģija, alopecija, osteoporozē un izsitumi.

Lietojot ilgstoši, 2% SHN pacientu ziņots par ādas vaskulītu.

Pacienti ar HIV

Par splenomegāliju saistībā ar Neupogen terapiju ziņots $< 3\%$ pacientu. Visos gadījumos tā bija neliela vai mēreni izteikta, veicot fizikālu izmeklēšanu, un klīniskā gaita bija labvēlīga; nevienam pacientam nebija hipersplēnisma diagnozes un nevienam neveica splenektomiju. Tā kā splenomegālija bieži sastopama pacientiem ar HIV infekciju un dažādas pakāpes splenomegālija konstatējama lielākai daļai AIDS slimnieku, saistība ar Neupogen terapiju nav skaidra.

d. Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediatriem pacientiem rāda, ka Neupogen drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīga, kas liecina, ka filgrastīma farmakokinētikā nav ar vecumu saistītu atšķirību. Vienīgā pastāvīgi ziņotā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķiras no pieredzes pieaugušo populācijā.

Nav pietiekamu datu, lai sīkāk novērtētu Neupogen izmantošanu pediatrijā.

e. Citas īpašas populācijas

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Kopumā nav novērotas drošuma un efektivitātes atšķirības par 65 gadiem vecākiem pacientiem salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadu vecumā), kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, un klīniskā pieredzē nav konstatētas atšķirības atbildes reakcijā starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Nav pietiekamu datu, lai novērtētu Neupogen lietošanu geriatriskiem pacientiem citu apstiprinātu Neupogen indikāciju gadījumā.

Pediatrikie SHN pacienti

Pediatriem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kurus ilgstoši ārstē ar Neupogen, ziņots par samazinātu kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumiem. Pēc klīnisko pētījumu datiem sastopamības biežums vērtēts kā "biežs".

4.9 Pārdozēšana

Neupogen pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot Neupogen terapiju, parasti 1-2 dienu laikā par 50% samazinās cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits, un normāls līmenis atjaunojas 1-7 dienu laikā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citokīni, ATĶ kods L03AA02.

Cilvēka G-KSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionējošu neitrofilo leukocītu veidošanos un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Neupogen, kas satur r-metCilvG-KSF (filgrastīmu), 24 h laikā ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskās asinīs un nedaudz palielina monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju filgrastīms var arī nedaudz palielināt cirkulējošo eozinofilu un bazofilu skaitu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni; dažiem no šiem pacientiem jau pirms ārstēšanas var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Lietojot ieteikto devu, neitrofilo leukocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Neitrofilie leukocīti, kas veidojušies pēc filgrastīma ievadīšanas, darbojas normāli vai pastiprināti, kā to apliecina hemotaksēs un fagocītiskās darbības pārbaudes. Pēc filgrastīma terapijas pabeigšanas cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits samazinās par 50% 1-2 dienu laikā, un normāls līmenis atjaunojas 1-7 dienu laikā.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kas saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ievērojami samazina neitropēnijas un drudža neitropēnijas gadījumu skaitu, smagumu un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu ievērojami samazina drudža neitropēnijas, antibiotiku lietošanas un hospitalizācijas ilgumu pēc ķīmijterapijas sākšanas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju ar sekojošu kaulu smadzeņu transplantāciju. Abos gadījumos nemazinājās drudža gadījumu un reģistrēto infekciju skaits. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kam veica mieloablatīvu terapiju ar sekojošu kaula smadzeņu transplantāciju.

Filgrastīma lietošana monoterapijas veidā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asinsrades cilmes šūnas perifēriskās asinīs. Šīs autologās PACŠ var savākt un ievadīt infūzijas veidā pēc lielu devu citotoksiskas terapijas kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai papildus tai. PACŠ infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, mazina asiņošanas sarežģītumu riska ilgumu un trombocītu transfūzijas nepieciešamību.

Ar Neupogen mobilizēto alogēnisko perifērisko asins cilmes šūnu recipientiem ievērojami ātrāk atjaunojās asinsrade, kas ievērojami saīsināja neveicinātas trombocītu atjaunošanās laiku, salīdzinot ar alogēnisku kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-KSF lietošanu pēc alogēniskās kaulu smadzeņu (*bone marrow* - BM) transplantācijas akūtas leukēmijas pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta atgrūšanas slimības (*graft versus host disease* - GvHD) risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality* - TRM) un letāliem iznākumiem pacientiem, kas saņēmuši G-KSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mielogēnas leukēmijas pacientiem netika konstatēta ietekme uz GvHD risku, TRM un letāliem iznākumiem. Alogēnisko transplantantu pētījumu meta analīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma kontrolētā pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas GvHD risku vai mirstību, kas saistīta ar agrīnu terapiju.

**GvHD un TRM relatīvais risks (95% TI)
sekojoši G-KSF lietošanai pēc kaulu smadzeņu transplantācijas**

Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes GvHD	Hroniska GvHD	TRM
Meta analīze (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalīzē tika ietverti BM transplantāta pētījumi šajā periodā; daži pētījumi ar GM-KSF (granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru)

^bAnalīzē ietverti pacienti, kas šajā periodā saņēma BM transplantantu.

Filgrastīma lietošana perifērisko asiņu cilmes šūnu mobilizēšanai veseliem donoriem pirms alogēniskas perifērisko asins cilmes šūnu transplantācijas

Ievadot zāles veseliem donoriem 10 µg/kg dienā zemādā 4-5 dienas pēc kārtas, var savākt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg saņēmēja ķermeņa masas vairumam donoru pēc divām leukoferēzēm.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušajiem, ar smagu hronisku neitropēniju (smagu iedzimtu, ciklisku un idiopātisku neitropēniju) izraisa ilgstošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita pieaugumu perifēriskās asinīs un mazina infekciju un saistītu traucējumu biežumu.

Filgrastīma lietošana pacientiem ar HIV infekciju uztur normālu neitrofilo leukocītu skaitu, lai varētu lietot plānoto pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu līdzekli. Nav pierādījumu, ka ar HIV inficētu pacientu ārstēšana ar filgrastīmu veicinātu HIV vairošanos.

Tāpat kā citiem asinsrades augšanas faktoriem, arī G-KSF *in vitro* konstatēta stimulējoša ietekme uz cilvēka endotēlija šūnām.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīts, ka filgrastīma klīrenss atbilst pirmās kārtas farmakokinētikai gan pēc ievadīšanas zemādā, gan pēc intravenozas ievadīšanas. Filgrastīma seruma eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3,5 h, klīrensa ātrums ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta Neupogen infūzija līdz 28 dienām pacientiem atveseļošanās laikā pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas neliecināja par zāļu uzkrāšanos, un eliminācijas pusperiodi bija salīdzināmi. Starp devu un filgrastīma koncentrāciju serumā ir pozitīva lineāra korelācija, ievadot intravenozi vai zemādā. Pēc ieteiktās devas ievadīšanas zemādā koncentrācija serumā > 10 ng/ml saglabājās 8-16 stundas. Sadalījuma tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Nav nozīmīgu preklīnisko datu papildus jau sniegtiem datiem citās zāļu apraksta nodaļās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts*

Sorbīts (E420)

Polisorbāts 80

Ūdens injekcijām

*Nātrijs acetāts pagatavots, titrējot ledus etiķskābi ar nātrijs hidroksīdu.

6.2 Nesaderība

Neupogen nedrīkst atšķaidīt ar fizioloģisko šķīdumu.

Atšķaidīto filgrastīmu var adsorbēt stikls vai plastmasas materiāli.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Infūzijai sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanai ir 24 stundas, uzglabājot ledusskapī (2°C – 8°C). No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, tad par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tam parasti jābūt līdz 24 stundām uzglabājot ledusskapī (2°C – 8°C), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos..

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3 apakšpunktā.

Nejauša sasaldēšana nelabvēlīgi neietekmē Neupogen stabilitāti.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viena vai piecas Neupogen 0,5 ml injekciju šķīduma pilnšļirces.

Pilnšļirces izgatavotas no 1. klases stikla, un tām ir pastāvīgi piestiprinātas nerūsējoša tērauda adatas. Pilnšļirces adatas aizsargapvalks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt 4.4 apakšpunktu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Neupogen var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu.

Jebkurā gadījumā, nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 miljoniem vienību (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdumu vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus, kas nesatur daļiņas.

Ja lieto filgrastīmu koncentrācijā, kas mazāka par 1,5 miljoniem vienību (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (CSA), lai beigu koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: 20 ml gatavā injicējamā tilpumā, kur kopējā filgrastīma deva ir mazāka par 30 miljoniem vienību (300 µg), jāpievieno 0,2 ml 20% cilvēka seruma albumīna (atbilstošs Ph. Eur.)

Neupogen nesatur konservantus. Ņemot vērā varbūtējā mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, Neupogen šīrces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ja atšķaida ar 5% glikozes šķīdumu, Neupogen ir saderīgs ar stiklu un dažādām plastmasām, ieskaitot PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

05-0566

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

25/09/2008

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/09/2013