

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neulasta 6 mg šķīdums injekcijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 6 mg pegfilgrastima* (pegfilgrastim) 0,6 ml šķīduma injekcijām. Proteīna koncentrācija ir 10 mg/ml**.

* Ražo *Escherichia coli* šūnās, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju, kam seko savienošana ar polietilēnglikolu (PEG).

** Koncentrācija ir 20 mg/ml, ja ir iekļauta PEG grupa.

Šī produkta potenci nevajadzētu salīdzināt ar cita tās pašas terapeitiskās klases pegilētā vai nepegilēta proteīna potenci. Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

Palīgvielas:

Palīgvielas ar zināmu atzītu iedarbību: sorbīts E420, nātrija acetāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Neitropēnijas ilguma un febrilās neitropēnijas sastopamības biežuma samazināšanai pacientiem, kam ļaundabīgos audzējus (izņemot hronisku mieloīdu leukēmiju un mielodisplastiskus sindromus) ārstē ar citotoksisko ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Neulasta terapiju uzsāk un uzrauga ārsti, kam ir pieredze onkoloģijā un/vai hematoloģijā.

Katram ķīmijterapijas kursam iesaka vienu 6 mg Neulasta devu (viena pilnšļirce), ko injicē subkutāni aptuveni 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Pediatriskā populācija

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 4.8, 5.1 un 5.2).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus ar nieru slimību pēdējā pakāpē nav ieteikts mainīt devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ierobežoti klīniskie dati norāda, ka pegfilgrastimam un filgrastimam ir salīdzināma ietekme uz izteiktas neitropēnijas atlabšanas laiku pacientiem ar *de novo* akūtu mieloīdo leukēmiju (skatīt apakšpunktu 5.1). Tomēr Neulasta ilgtermiņa iedarbība akūtas mieloīdās leukēmijas gadījumā nav noteikta, tāpēc šajā pacientu populācijā tā jālieto piesardzīgi.

Granulocītu kolonijas stimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot nemieloīdās šūnās *in vitro*.

Neulasta drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar mielodisplastisko sindromu, hronisku mielogēnu leukēmiju un pacientiem ar sekundāru akūtu mieloleikozi (AML); tādēļ to nevajag lietot šiem pacientiem. Sevišķa vērība jāpievērš, veicot diferenciāldiagnozi starp hroniskas mieloīdās leukēmijas blastu transformāciju un akūtu mieloīdu leukēmiju.

Neulasta lietošanas drošība un efektivitāte nav noskaidrota *de novo* AML pacientiem vecumā < 55 gadiem ar citoģenētiku t(15;17).

Neulasta drošība un iedarbība nav pētīta pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju lielās devās. Neulasta nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu virs noteiktās lietošanas devas.

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) pēc G-CSF lietošanas ziņots par nevēlamu ietekmi uz plaušām, īpaši intersticiālu pneimoniju. Augstāks risks ir pacientiem, kuriem nesen anamnēzē bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ar plaušām saistītu simptomu, piemēram, klepus, drudža un dispnojas parādīšanās saistībā ar plaušu infiltrātu konstatāciju rentgenoloģiskā izmeklēšanā un plaušu darbības pasliktināšanos un palielinātu neitrofilu daudzumu var būt pirmās pieaugušo respiratorā distresa sindroma (*Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*) pazīmes. Tādā gadījumā Neulasta lietošana pēc ārsta ieskatiem ir jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša terapija (skatīt apakšpunktu 4.8).

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).

Pēc pegfilgrastima lietošanas novēroja [retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)] parasti asimptomātiskas splenomegālijas gadījumus un tāpat liesas plīsumu, tai skaitā dažus letālus gadījumus (skatīt apakšpunktu 4.8). Tāpēc rūpīgi jāvēro, vai liesa nav palielināta (piemēram, klīniska izmeklēšana, ultraskaņas izmeklēšana). Par liesas plīsumu jādomā, ja pacients sūdzas par sāpēm vēdera kreisajā pusē augšdaļā vai par sāpēm plecā.

Terapija tikai ar Neulasta neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju, jo parakstītajā terapijas grafikā ir saglabāta pilna mielosupresīvās ķīmijterapijas deva. Ieteicams regulāri pārbaudīt trombocītu daudzumu un hematokrītu. Īpaša uzmanība jāpievērš, lietojot atsevišķus vai kombinētus ķīmijterapijas līdzekļus, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju sirpjveida šūnu krīzes bija saistītas ar pegfilgrastima lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8). Tāpēc ārstiem jāievēro piesardzība, parakstot Neulasta pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, jākontrolē atbilstoši klīniskie parametri un laboratoriskie rādītāji un jāpievērš uzmanība iespējamai Neulasta saistībai ar liesas palielināšanos un asinsvadu okluzīvo krīzi.

Mazāk nekā 1% pacientu, kas saņem Neulasta, ir konstatēts $100 \times 10^9/l$ vai lielāks leukocītu daudzums. Nav ziņots par blakusparādībām, kas būtu tieši saistāmas ar šo leukocitozes pakāpi. Šāds leukocītu skaita pieaugums ir pārejošs, ko parasti novēro 24 - 48 stundas pēc lietošanas, un tas atbilst Neulasta farmakodinamiskai iedarbībai. Atbilstoši Neulasta klīniskai iedarbībai un potenciālai leukocitozei terapijas laikā regulāri jāveic leukocītu skaita pārbaude. Ja leukocītu skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$ pēc paredzamās zemākās vērtības, Neulasta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ja ir nopietna alerģiska reakcija, jāveic atbilstoša ārstēšana, pacientu rūpīgi kontrolējot vairākas dienas. Neulasta lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir nopietna alerģiska reakcija (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neulasta drošība un efektivitāte asins šūnu priekšteču mobilizēšanā pacientiem vai veseliem donoriem nav adekvāti novērtēta.

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

Paaugstināta kaulu smadzeņu hemopoētiskā darbība pēc ārstēšanas ar augšanas faktoru ir saistīta ar pārejošu pozitīvu atradi kaulu radioloģiskajos izmeklējumos. Tas ir jāņem vērā, interpretējot kaulu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Neulasta satur sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Neulasta satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija 6 mg devā, būtībā tā ir nātriju nesaturoša.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar ātri dalošos mieloīdo šūnu potenciālo jutību pret citotoksisko ķīmijterapiju, Neulasta ir jālieto aptuveni 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Klīniskajos pētījumos Neulasta ir droši lietota 14 dienas pirms ķīmijterapijas. Neulasta un jebkura ķīmijterapijas līdzekļa vienlaicīga lietošana pacientiem nav novērtēta. Dzīvniekiem Neulasta un 5-fluoruracila (5-FU) vai citu antimetabolītu vienlaicīga lietošana pastiprina mielosupresiju.

Klīniskajos pētījumos nav īpaši pētīta iespējamā mijiedarbība ar citiem hematopoētiskiem augšanas faktoriem un citokīniem.

Nav īpaši pētīta iespējamā mijiedarbība ar litiju, kas arī veicina neitrofilu atbrīvošanu. Nav pierādījumu par šādas mijiedarbības kaitīgumu.

Pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju, kura saistīta ar aizkavētu mielosupresiju, piemēram, nitrozourīnvielu, Neulasta drošība un efektivitāte nav novērtēta.

Nav veikti īpaši mijiedarbības vai metabolisma pētījumi, tomēr klīniskajos pētījumos nav atklājies, ka Neulasta mijiedarbotos ar citām zālēm.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par pegfilgrastīma lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks attiecībā uz cilvēkiem nav zināms.

Neulasta grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Nav klīniskas pieredzes saistībā ar sievietēm, kas bērnu baro ar krūti, tādēļ Neulasta šīm sievietēm nevajadzētu lietot.

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. Drošības profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija kaulu sāpes (ļoti bieži $\geq 1/10$) un skeleta-muskuļu sāpes (ļoti bieži $\geq 1/10$) Kaulu sāpes parasti bija vieglas vai vidēji smagas, pārejošas, un vairākumam pacientu tās varēja kontrolēt ar standarta pretsāpju līdzekļiem.

Neulasta lietošanas gadījumā ārstēšanas sākumā vai pēc tam bija paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp ādas izsitumi, nātrene, angioneirotiskā tūska, dispnoja, eritēma, pietvīkums un hipotensija (retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Pacientiem, kuri lieto Neulasta, var būt nopietnas alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse (retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ziņots reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); skatīt 4.4. apakšpunktu un „c” sadaļu 4.8. apakšpunktā.

Splenomegālija, parasti asimptomātiska, ir retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēc pegfilgrastima lietošanas par liesas plīsumu, tostarp ar dažiem letāliem gadījumiem, ziņots reti ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tostarp intersticiālu pneimoniju, plaušu tūsku, plaušu infiltrātiem un plaušu fibrozi. Retākos gadījumos ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) sekas bija elpošanas mazspēja vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (ARDS), kas var būt letāls (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ziņots par atsevišķiem sirpjveida šūnu krīzes gadījumiem pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju (retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) – sirpjveida šūnu pacientiem) (skatīt apakšpunktu 4.4).

b. Blakusparādību apkopojums tabulā

Dati turpmākajā tabulā apkopo klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos aprakstītās blakusparādības. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības				
	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)	Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija ¹	Sirpjveida šūnu krīze ² ; Leikocitoze ¹		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas; Anafilakse		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ¹				

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Ļoti reti (< 1/10 000)
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Kapilāru noplūdes sindroms ¹	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Pieaugušo respiratorā distresa sindroms ² ; Plaušu blakusparādības (intersticiāla pneimonija, plaušu tūska, plaušu infiltrāti un plaušu fibroze)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ¹		Splenomegālija ² ; Liesas plīsums ²		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Svīta sindroms (akūta febrila dermatoze) ^{1,2} ; Ādas vaskulīts ^{1,2}		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes Skeleta-muskuļu sāpes (mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, skeleta-muskuļu sāpes, kakla sāpes)				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Reakcija injekcijas vietā (tostarp sāpes injekcijas vietā) ¹	Ne-kardiālas sāpes krūtīs		
Izmeklējumi			Laktātdehidrogenāzes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās ¹ ; Pārejoša aknu funkcijas testu (LFT) paaugstināšanās ALAT un AST ¹		

¹ Skatīt sadaļu C.

² Šī blakusparādība tika konstatēta pēcreģistrācijas periodā, bet netika novērotas randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušajiem. Sastopamības biežuma kategorija tika novērtēta statistikas aprēķinā, kas pamatojās uz 932 pacientiem, kuri saņēma Neulasta septiņos randomizētos klīniskos pētījumos.

c. Izvēlētu blakusparādību apraksts

Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100) ziņots par Svīta sindromu, lai gan dažos gadījumos var būt nozīme hematoloģiskām ļaundabīgām pamatslimībām.

Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100) ziņots par ādas vaskulītu pacientiem, kuri ārstēti ar Neulasta. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem Neulasta, nav zināms.

Uzsākot ārstēšanu ar Neulasta vai pēc tam bija reakcijas injekcijas vietā, tostarp sāpes injekcijas vietā un eritēma injekcijas vietā (bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)).

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$) ziņots par leikocitozes gadījumiem (leikocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$) bija atgriezeniska vieglas līdz vidējas pakāpes urīnskābes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību; atgriezeniska vieglas līdz vidējas pakāpes laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību, bija retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$) pacientiem, kas saņēma Neulasta pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Slikta dūša un galvassāpes tika novērotas pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju.

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$) pacientiem pēc pegfilgrastima saņemšanas, kas sekoja citotoksiskajai ķīmijterapijai, novēroja aknu funkcijas testu (*LFT*) – alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos. Šīs paaugstināšanās ir pārejošas un atgriežas sākotnējā līmenī.

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$) ziņots par trombocitopēnijas gadījumiem.

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

d. Pediatriskā populācija

Pieredze lietošanā bērniem ir ierobežota. Nopietnas nevēlamās blakusparādības biežāk tika novērotas jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (92%), salīdzinot ar vecākiem bērniem attiecīgi 6-11 un 12-21 gadu vecumā (80% un 67%), un pieaugušajiem. Biežākā ziņotā nevēlamā blakusparādība bija sāpes kaulos (skatīt apakšpunktu 5.1 un 5.2).

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes Neulasta pārdozēšanā cilvēkiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citokīni, ATĶ kods: L03AA13

Glikoproteīns ir faktors, kas cilvēkiem stimulē granulocītu koloniju (G-CSF), regulējot neitrofilu ražošanu un atbrīvošanu kaulu smadzenēs. Pegfilgrastims ir rekombinants cilvēku G-CSF (r-metHuG-CSF) kovalents konjugāts ar vienu 20 kd polietilēnglikola (PEG) molekulu. Pegfilgrastims ir filgrastima forma ar stabilu darbības ilgumu sakarā ar pazeminātu nieru klīrensu. Konstatēts, ka pegfilgrastims un filgrastims darbojas identiski, 24 stundu laikā ievērojami palielinot neitrofilu daudzumu perifērajās asinīs un nedaudz palielinot monocītu un/vai limfocītu skaitu. Līdzīgi kā filgrastima gadījumā, neitrofili, kas rodas, reaģējot uz pegfilgrastimu, darbojas normāli vai labāk, ko apliecina hemotaktiskās un fagocītiskās darbības testi. Konstatēts, ka G-CSF, tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* piemīt stimulējošas īpašības attiecībā uz cilvēku endoteliālajām šūnām. G-CSF var veicināt mieloīdo šūnu, to skaitā ļaundabīgo šūnu, augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot attiecībā uz dažām nemieloīdajām šūnām *in vitro*.

Divos randomizētos, dubultmaskētos, pīvotālos pētījumos, kas veikti ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēža pacientēm, kas saņēma mielosupresīvu ķīmijterapiju ar doksorubicīnu un docetakselu, viena pegfilgrastima deva kursa laikā samazināja neitropēnijas ilgumu un febrilās neitropēnijas sastopamību tāpat, kā lietojot filgrastimu katru dienu (ievadot reizi dienā vidēji 11 dienas). Trūkstot augšanas faktoru atbalstam, ziņots, ka šīs terapijas rezultātā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums ir 5 - 7 dienas un febrilās neitropēnijas sastopamība ir 30-40%. Vienā pētījumā (n = 157), kurā izmantoja

fiksētu 6 mg pegfilgrastima devu, pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,8 dienas, salīdzinot ar 1,6 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,23 dienas, 95% TI -0,15, 0,63). Visa pētījuma laikā febrilā neitropēnija bija 13% pacientu, kuri lietoja pegfilgrastimu, salīdzinot ar 20% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 7%, 95% TI no -19%, 5%). Otrajā pētījumā (n = 310), kurā devu noteica atkarībā no ķermeņa masas (100 mikrogrami/kg), pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,7 dienas, salīdzinot ar 1,8 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,03 dienas, 95% TI -0,36, 0,30). Febrilā neitropēnija kopumā bija 9% pacientu, kuri lietoja pegfilgrastimu, un 18% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 9%, 95% TI no -16,8%, -1,1%).

Placebo kontrolētā dubultmaskētā pētījumā ar krūts vēža slimniecēm pegfilgrastima ietekmi uz febrilās neitropēnijas biežumu novērtēja pēc ķīmijterapijas režīmiem, kuri 10-20% gadījumu saistās ar febrilo neitropēniju (docetaksels 100 mg/m² ik trešo nedēļu, 4 cikli). Deviņi simti divdesmit astoņi pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu devu pegfilgrastima vai placebo aptuveni 24 stundas (otrā dienā) pēc ķīmijterapijas katra cikla. Febrilās neitropēnijas biežums pegfilgrastima grupā bija zemāks nekā placebo grupā (attiecīgi 1% un 17%, p<0,001). Hospitalizācijas biežums un i/v pretinfekcijas līdzekļu lietošana sakarā klīniski diagnosticētu febrilo neitropēniju bija mazāk pegfilgrastima grupā, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 1% un 14%, p<0,001; un attiecīgi 2% un 10%, p<0,001).

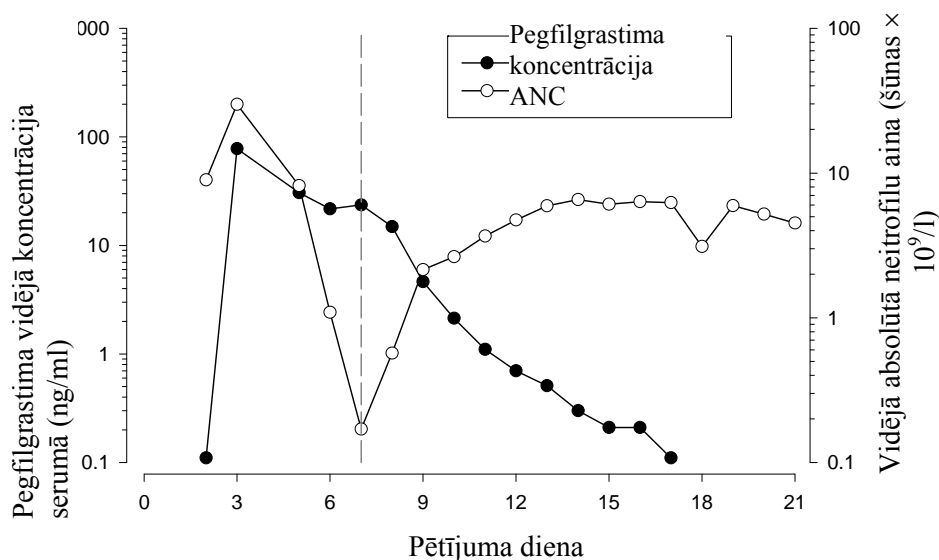
Nelielā II fāzes, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā (n = 83) ar pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju sakarā ar *de novo* akūtu mieloīdu leukēmiju, salīdzināja pegfilgrastimu (atsevišķa 6 mg deva) ar filgrastimu, lietojot ķīmijterapijas indukcijas fāzē. Vidējais laiks, lai atlabtu no smagas neitropēnijas, bija 22 dienas abās grupās. Ilgtermiņa rezultāti netika izpētīti (skatīt apakšpunktu 4.4).

II fāzes (n = 37) daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā pediatriem pacientiem ar sarkomu, kuri saņēma 100 μg/kg pegfilgrastima pēc ķīmijterapijas ar vinkristīnu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (VAdriaC/IE) pirmā kursa, smagu neitropēniju (neitrofilu leukocītu skaits < 0,5 x 10⁹) novēroja ilgāk jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (8,9 dienas), salīdzinot ar vecākiem bērniem 6-11 un 12-21 gadu vecumā (attiecīgi 6 dienas un 3,7 dienas) un pieaugušajiem. Bez tam, febrilo neitropēniju novēroja biežāk jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (75%), salīdzinot ar vecākiem bērniem 6-11 un 12-21 gadu vecumā (attiecīgi 70% un 33%) un pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.2).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas pegfilgrastima devas subkutānas ievadīšanas pegfilgrastima koncentrācija serumā sasniedz kulmināciju 16 līdz 120 stundas pēc devas ievadīšanas, un pegfilgrastima koncentrācija serumā saglabājas neitropēnijas laikā pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas. Pegfilgrastima izvadīšana nav lineāra attiecībā pret devu; pegfilgrastima seruma klīrenss samazinās, palielinot devu. Šķiet, ka pegfilgrastimu galvenokārt izvada ar klīrensu, kurā kā starpnieki darbojas neitrofili un kas lielāku devu gadījumā kļūst piesātināts. Atbilstoši pašregulējošam klīrensa mehānismam pegfilgrastima koncentrācija serumā strauji samazinās, kad sākas neitrofilu atgūšana (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Pegfilgrastima vidējā koncentrācija serumā un absolūtā neitrofilu aina (ANC) pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc vienreizējas 6 mg injekcijas



Tā kā klīrensa mehānisms darbojas ar neitrofilu starpniecību, nav paredzams, ka pegfilgrastima farmakokinētiku varētu ietekmēt nieru vai aknu darbības traucējumi. Atklātā, vienas devas pētījumā ($n = 31$) dažādas nieru darbības traucējumu pakāpes, ieskaitot nieru slimību pēdējā pakāpē, neietekmēja pegfilgrastima farmakokinētiku.

Ierobežotā apjomā pieejamie dati liecina, ka pegfilgrastima farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadi) ir līdzīgas kā gados jaunākiem cilvēkiem.

Pediātriskā populācija

Pegfilgrastima farmakokinētika tika pētīta 37 bērniem ar sarkomu, kuri saņēma 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pegfilgrastimu pēc VAdriaC/IE ķīmijterapijas pabeigšanas. Pegfilgrastima vidējā iedarbība (AUC) (\pm standartnovirze) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bija lielāka jaunākajā vecuma grupā (0-5 gadi) nekā vecākiem bērniem 6-11 un 12-21 gadu vecumā (attiecīgi $22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) (skatīt apakšpunktu 5.1). Vidējais AUC bērniem, izņemot jaunāko vecuma grupu (0-5 gadi), bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēzi un kuri saņēma 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pegfilgrastima pēc terapijas ar doksorubicīnu/docetakselu pabeigšanas. (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskie dati, kas iegūti, pētot atkārtotas devas toksicitāti, atspoguļo paredzamo farmakoloģisko iedarbību, tai skaitā leikocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāru hematopoēzi un liesas palielināšanos.

Žurku mazuļiem, kas dzimuši žurkām, kurām grūsnības laikā subkutāni ir ievadīts pegfilgrastims, nav novērotas nevēlamas blakusparādības, bet trušiem pegfilgrastims ir izraisījis embrija/augļa toksicitāti (embrija pazaudēšana), ievadot to nelielās devās subkutāni. Pētot žurkas, konstatēja, ka pegfilgrastims var šķērsot placentu. Nav zināms, cik lielā mērā šie konstatētie fakti attiecas uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts*

Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

*Nātrija acetātu iegūst, titrējot ledus etiķskābi ar nātrija hidroksīdu.

6.2. Nesaderība

Zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā). ar citiem preparātiem, īpaši ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Neulasta var atstāt istabas temperatūrā (kas nepārsniedz 30°C) maksimums vienu periodu, kas nav ilgāks par 72 stundām. Ja Neulasta atstāta istabas temperatūrā ilgāk par 72 stundām, tā jāiznīcina.

Nesasaldēt. Neulasta stabilitāti neietekmē nejauša sasaldēšana laikā, kas mazāks par 24 stundām.

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,6 ml šķīduma injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni un ar nerūsējoša tērauda adatu. Iepakojumā pa vienai, blisteriepakojumā ar vai bez automātiskā adatas aizsarga vai bez blisteriepakojuma. Vienreizējai lietošanai.

Pilnšļirces adatas apvalks satur sauso dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neulasta šķīdums pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai nesatur redzamas daļiņas. Injicē tikai tādu šķīdumu, kas ir dzidrs un bezkrāsains.

Pārmērīga kratīšana var izraisīt pegfilgrastima agregāciju, padarot to bioloģiski neaktīvu.

Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/02/227/001 1 šīrce blisteriepakojumā
EU/1/02/227/002 1 šīrce bez blisteriepakojuma
EU/1/02/227/004 1 šīrce blisteriepakojumā ar adatas aizsargu

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2002. gada 22. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 16. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2013. gada 25. jūlijs

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.