Филергим



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 фл.
филграстим (rHu GCSF)	30 000 000 ЕД (300 мкг)

Вспомогательные вещества: сорбитол, полисорбат 80, уксусная кислота ледяная, натрия гидроксид, вода д/и.

1 мл - шприцы (1) - пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 фл.
филграстим (rHu GCSF)	48 000 000 ЕД (480 мкг)

Вспомогательные вещества: сорбитол, полисорбат 80, уксусная кислота ледяная, натрия гидроксид, вода д/и.

0.5 мл - шприцы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Филграстим - высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот, вырабатываемый штаммом Escherichia coli, в геном которой методом генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (Г-КСФ). Человеческий Г-КСФ регулирует образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Дозозависимо увеличивает число нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью. По окончании терапии количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50% через 1-2 дня и возвращается к нормальному количеству в течение 2-7 дней.

Применение филграстима для пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, приводит к значительному снижению частоты, степени тяжести и длительности нейтропении и фебрильной нейтропении.

Фармакокинетика

При подкожном и внутривенном введении наблюдается линейная корреляция между введенной дозой и концентрацией Филергима в сыворотке крови.

После подкожного введения рекомендованных доз концентрации в сыворотке крови сохранялись выше 10 нг/мл в течение 8-16 ч. V_d в крови составляет приблизительно 150 мл/кг.

$T_{1/2}$ препарата из сыворотки крови составляет примерно 3.5 ч, клиренс приблизительно 0.6 мл/кг/мин.

Показания к применению:

— нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (кроме хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома);

— нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток;

— мобилизация клеток-предшественников в периферической крови (КППК), в т.ч. после миелосупрессивной терапии;

— тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 0.5×10^9/л) у детей и взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе;

— стойкая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ≤1.0×10^9/л) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миелома

Противопоказания:

— тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями;

— не использовать с целью увеличения доз цитостатических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных;

— одновременное применение с цитотоксической химио- и лучевой терапией;

— терминальная стадия хронической почечной недостаточности;

— период лактации;

— период новорожденностн (в течение первых 28 дней жизни);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к колониестимулируюшим факторам, Escherichia coli).

С *осторожностью:* беременность, злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера, комбинация с высокодозной химиотерапией.

Способ применения и дозы:

Применяется подкожно или внутривенно. Если препарат разводится до концентрации менее 1,5 млн. ЕД (15 мкт)/мл, то в раствор следует добавлять сывороточный альбумин человека, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл (например при конечном объеме раствора 20 мл, суммарную дозу препарата менее 30 млн. ЕД (300 мкг) следует вводить с добавлением 0,2 мл 20 % раствора альбумина человека.

Применяется подкожно или внутривенно. Если препарат разводится до концентрации менее 1.5 млн. ЕД (15 мкг)/мл, то в раствор следует добавлять сывороточный альбумин человека, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл (например при конечном объеме раствора 20 мл, суммарную дозу препарата менее 30 млн. ЕД (300 мкг) следует вводить с добавлением 0.2 мл 20% раствора альбумина человека.

Нельзя разводить препарат до конечной концентрации менее 0.2 млн. ЕД (2 мкг) в 1 мл.

Готовый раствор хранить при температуре 2-8°С не более суток.

Первую дозу препарата следует вводить не ранее чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии, а при трансплантации костного мозга - не позже чем через 24 ч после инфузии костного мозга.

Постоянная химиотерапия цитотоксическими средствами.

Рекомендованная доза Филергима составляет 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг 1 раз в сутки.

Первую дозу Филергимаследует вводить не ранее чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии. Филергим можно вводить путем ежедневных подкожных инъекций или ежедневных 30-минутных внутривенных вливаний после его разведения в 5% растворе глюкозы. В большинстве случаев подкожное введение является предпочтительным.

Ежедневное введение Филергимадолжно продолжаться до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет через ожидаемый минимум, и не достигнет нормальных значений. После постоянной химиотерапии при лечении солидных опухолей, лимфом и лимфобластного лейкоза, предполагается, что продолжительность лечения, требуемая для соблюдения этих критериев, составляет до 14 дней. После индукции и консолидации лечения острого миелоидного лейкоза продолжительность лечения может быть намного дольше (до 38 дней) в зависимости от типа, дозы и схемы применяемой цитотоксической химиотерапии. Не рекомендуется преждевременно прекращать лечение Филергимом до того времени, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум. Лечение прекращают, если абсолютное число нейтрофилов после надира достигло 1 тыс./мкл.

Для пациентов, которые получили миелоаблативную терапию с последующей пересадкой костного мозга.

Рекомендованная начальная доза составляет 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут и вводится путем 30 минутного или 24-часового внутривенного вливания, или 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут, вводимой путем непрерывного подкожного 24-часового вливания. Филергим следует разводить в 20 мл 5% раствора глюкозы. Длительность терапии не более 28 дней. После максимального снижения числа нейтрофилов (надир), суточную дозу корректируют в зависимости от динамики числа нейтрофилов. Если число нейтрофилов превышает 1 тыс./мкл в течение 3 дней подряд, дозу уменьшают до 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут; затем, если абсолютное число нейтрофилов превышает 1 тыс./мкл в течение 3 дней подряд, препарат отменяют. Если в период лечения абсолютное число нейтрофилов снижается менее 1 тыс./мкл, дозу вновь увеличивают в соответствии с приведенной схемой.

Для мобилизации клеток-предшественников в периферической крови (КППК) у больных, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей пересадкой аутологичных КППК.

Рекомендованная доза для мобилизации КППК проводимой в качестве самостоятельной терапии составляет 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут путем непрерывного 24-часового подкожного вливания или подкожной инъекции 1 раз в сутки в течение 5-7 дней подряд.

Рекомендованная доза для мобилизации КППК после миелосупрессивной химиотерапии составляет 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут и вводится ежедневно путем подкожной инъекции, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет через ожидаемый минимум и не восстановится до нормальных значений. Лейкаферез следует проводить в течение периода, когда абсолютное число нейтрофилов поднимается с $< 0.5\times10^9$/л до $> 5.0\times10^9$/л.

Для мобилизации клеток-предшественников в периферической крови (КППК) у здоровых доноров перед пересадкой аутологичных КППК

Для мобилизации КППК у здоровых доноров, Филергим следует вводить подкожно в дозе 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 4-5 дней подряд. Лейкаферез следует начать на 5-ый день и, при необходимости, продолжать до 6-ого дня, чтобы собрать 4×10^6 $CD34^+$-клеток/кг массы тела реципиента.

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией

Врожденная нейтропения: рекомендованная начальная доза составляет 1.2 млн. ЕД (12 мкг)/кг/сут подкожно в качестве однократной дозы или разделив на несколько введений.

Идиопатическая или циклическая нейтропения: рекомендованная начальная доза составляет 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут подкожно в качестве однократной дозы или разделив на несколько введений.

Коррекция дозы: Филергим должен вводиться ежедневно путем подкожной инъекции до тех пор, пока число нейтрофилов не будет стабильно превышать 1.5×10^9/л. После достижения эффекта нужно определить минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания адекватного числа нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от реакции пациента на терапию.

Суточная доза не должна превышать 24 мкг/кг/сут.

Педиатрическое использование при тяжелой хронической нейтропении (ТХН) и онкологических заболеваниях.

Данные, полученные в результате клинических исследований в педиатрической группе пациентов, показывают, что эффективность и безопасность Филергима®одинаковы для взрослых и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию для пациентов педиатрической группы такие же, как для взрослых. получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией

Рекомендованная начальная доза составляет 0.1 млн. ЕД (1мкг)/кг/сут вводится ежедневно путем подкожной инъекции с титрацией максимум до 0.4 млн. ЕД (4 мкг)/кг/сут до тех пор, пока не будет достигнуто нормальное и стабильное число нейтрофилов (абсолютное число нейтрофилов $> 2.0\times10^9$/л). В клинических исследованиях > 90% пациентов положительно реагировали на эти дозы, достигая обратимости нейтропении в среднем через 2 дня.

Небольшому количеству пациентов (< 10%) для достижения обратимости нейтропении потребовались дозы вплоть до 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут.

После достижения обратимости нейтропении, необходимо установить минимальную эффективную дозу для поддержания нормального числа нейтрофилов.Рекомендуется корректировать начальнуюдозу чередующейся через день дозой в 30 млн. ЕД/сут (300 мкг/сут), вводимой путем подкожной инъекции. Впоследствии, для поддержания числа нейтрофилов >2.0×10^9/л, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы, в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов у пациента. В клинических исследованиях доза 30 млн. ЕД/сут (300 мкг/сут), вводимая 1-7 дней в неделю, требовалась для поддержания абсолютного числа нейтрофилов > 2.0×10^9/л, со средней частотой введения дозы 3 дня в неделю. Для поддержания абсолютного числа нейтрофилов > 2.0×10^9/л может потребоваться длительное применение препарата.

Особые указания по дозированию

Пожилой возраст: специальные рекомендации отсутствуют.

Дети: у больных тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями профиль безопасности не отличался от такового у взрослых. Режим дозирования у детей аналогичен взрослым пациентам.

У пациентов с **тяжелой почечной или печеночной недостаточностью** коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

Общие: головная боль, утомляемость, слабость, реакции в месте инъекции (менее чем у 2% больных с тяжелой хронической нейтропенией).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - слабая или умеренная (10%), иногда сильная (3%) оссалгия и миалгия (в большинстве случаев купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), артралгия, остеопороз, острый подагрический артрит, обострение ревматоидного артрита.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, запор, гепатомегалия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - преходящее снижение артериального давления (АД) (не требующее медикаментозной коррекции), венокклюзионная болезнь (связь с приемом препарата не установлена), кожный васкулит (при длительной терапии у 2% больных с тяжелой хронической нейтропенией), аритмия (связь с приемом препарата не установлена).

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония (связь с приемом препарата не установлена) потенциально с неблагоприятным прогнозом (после химиотерапии, особенно схем, включающих блеомицин), отек легких и инфильтраты в легких, респираторный дистресс-синдром у взрослых, дыхательная недостаточность, кашель, боль в горле.

Со стороны кожных покровов: алопеция (выпадение волос), кожная сыпь, редко - синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз; связь с приемом препарата не установлена).

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: спленомегалия, боль в верхнем левом квадрате живота: редко - тромбоз сосудов; очень редко - разрыв селезенки, тромбоцитопения, анемия, носовое кровотечение (при длительном назначении), лейкоцитоз, миелодиспластический синдром и лейкоз (у 3% больных с тяжелой врожденной нейтропенией - синдром Костманна) - связь с приемом препарата не установлена.

Со стороны мочеполовой системы: редко - нарушение мочеиспускания.

Аллергические реакции: редко - кожная сыпь.

Лабораторные показатели: обратимое дозозависимое (обычно невыраженное или умеренное) повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-ГТ (гамма-глутамилтрансфераза), гиперурикемия, преходящая гипогликемия после еды; очень редко - протеинурия, гематурия.

Передозировка:

Случаи передозировки не зарегистрированы. На фоне миелосупрессивной терапии длительное применение препарата приводило к снижению числа циркулирующих нейтрофилов на 50% через 1-2 дня после отмены препарата, которое возвращалось к норме через 1-7 дней.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность Филергима для беременных женщин не установлена. В литературе есть отчеты, в которых продемонстрировано, что филграстим проникал через плацентарный барьер у беременных женщин. При беременности следует соотнести ожидаемый терапевтический эффект для матери с возможным риском применения препарата для плода.

Неизвестно, проникает ли рекомбинантный Г-КСФ в женское грудное молоко. Поскольку многие препараты выделяются в женское грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание при введении рекомбинантного Г-КСФ кормящей женщине.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

5-фторурацил усиливает тяжесть нейтропении.

Ввиду чувствительности быстроделящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется применять Филергим в период, начинающийся за 24 часа до химиотерапии и заканчивающийся через 24 часа после химиотерапии.

Фармацевтически не совместим с 0.9 % раствором натрия хлорида.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом должно проводиться только под контролем врача-онколога или гематолога, имеющего опыт применения таких лекарственных средств, при наличии необходимых диагностических возможностей. Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в специализированных центрах, имеющих опыт работы и возможность адекватного контроля клеток-предшественников.

В процессе лечения должен осуществляться контроль за количеством лейкоцитов и клеточным составом костного мозга.

Раствор препарата готовится не ранее чем за 24 ч до введения и хранится при температуре 2-8°С.

Эффективность и безопасность препарата для мобилизации КППК у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет для аллогенной трансплантации не исследовались.

Гранулоцитарный колониестимулнрующий фактор человека может стимулировать рост миелоидных клеток in vitro и в отношении немиелоидных клеток. Безопасность и эффективность применения при миелодиспластическом синдроме и хроническом миелолейкозе не установлены. Особое внимание следует обращать на дифференциальный диагноз между бласттрансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию: менее чем у 5% больных, получавших лечение в дозе более 0.3 млн. ЕД (3 мкг)/кг/сут, число лейкоцитов увеличивалось до 100 тыс./мкл и более. Каких-либо побочных эффектов, связанных с этим, не отмечалось. Однако, учитывая возможный риск, связанный с тяжелым лейкоцитозом, во время лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Если при прохождении ожидаемого минимума оно превысит 50 тыс./мкл, препарат следует немедленно отменить. Если препарат применяется для мобилизации КППК, его отменяют в том случае, если число лейкоцитов превысит 100 тыс./мкл. Особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозную химиотерапию, поскольку улучшения исхода злокачественного новообразования показано не было, в то время как высокие дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая сердечно-сосудистые, легочные, неврологические и дерматологические реакции.

Монотерапия препаратом не предотвращает развитие тромбоцитопении и анемии, обусловленных проведением миелосупрессивной химиотерапии. Из-за возможности применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии со схемами) больной может подвергаться большему риску тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных хнмнотерапевтических схем, способных вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Применение КППК, мобилизованных с помощью препарата, уменьшаю выраженность и продолжительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или мнелоаблятивной химиотерапии.

Особую осторожность следует проявлять при диагностике тяжелых хронических нейтропений, чтобы дифференцировать их от других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

У небольшого числа (3%) больных с тяжелой врожденной нейтропенней (синдромом Костманна), получавших препарат, наблюдались миелодиспластический синдром (МДС) и лейкоз. МДС и лейкоз - естественные осложнения этого заболевания. Их связь с лечением препарата неясна. Примерно у 12 % больных с исходно нормальной цитогенетнкой при повторном обследовании обнаруживались аномалии, в том числе моносомия 7. Если у больного с синдромом Костманна появляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить преимущества и

риск продолжения терапии. При развитии МДС или лейкоза препарат следует отменить. Пока еще неясно, предрасполагает ли длительное лечение препаратом больных с тяжелой врожденной нейтропенней (синдромом Костманна) к развитию цитогенетических аномалий, МДС и лейкоза. Больным с синдромом Костманна рекомендуется через регулярные промежутки времени (каждые 12 месяцев) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

В период лечения необходимо тщательно контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения препаратом. В случае развития тромбоцитопении (число тромбоцитов стабильно ниже 100 тыс./мкл) следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие тщательного контроля, в том числе анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников. Следует исключить такие причины преходящей нейтропении, как вирусные инфекции. Увеличение селезенки является прямым следствием лечения препаратом. Во время клинических исследований у 31% больных с тяжелой хронической нейтропенией при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение селезенки выявлялось вскоре после начала лечения и имело тенденцию к стабилизации. Было установлено, что уменьшение дозы замедляло или останавливало спленомегалию; у 3% больных потребовалась спленэктомия. Размеры селезенки нужно контролировать регулярно. Для обнаружения спленомегалии достаточно произвести пальпацию живота. У небольшого числа больных наблюдались гематурия и протеинурия. Следует регулярно контролировать анализ мочи.

Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и больных с аутоиммунной нейтропенией не установлены.

Мобилизация: проспективных рандомизированных исследований по сравнению двух рекомендуемых методов мобилизации (только фнлграстим или в комбинации с мнелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось. Степень расхождения результатов между отдельными больными и результатами лабораторного определения числа $CD34^+$-клеток показывает, что прямое сравнение различных исследований затруднено. Поэтому оптимальный метод рекомендовать трудно. Выбор метода мобилизации следует производить в зависимости от общих целей лечения данного больного.

Предшествующее лечение цитостатическимн лекарственными средствами: у больных, у которых в анамнезе проводилась активная миелосупрессивная терапия, может не происходить достаточной активации КППК до рекомендуемого минимального количества (более 2 млн. $CD34^+$/кг) или ускорения нормализации числа тромбоцитов.

Некоторые цитостатики обладают особой токсичностью по отношению к клеткам-предшественникам гемопоэза и могут отрицательно влиять на их мобилизацию. Такие лекарственные средства, как мелфалан, кармустин н карбоплатин, если они назначались в течение длительного времени до попыток мобилизации клеток-предшественников, могут снижать ее эффективность. Однако их применение одновременно с препаратом оказалось при активации клеток-предшественников эффективным. Если планируется пересадка периферических клеток-предшественников, рекомендуется запланировать мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии курса лечения. Особое внимание следует обратить на число клеток-предшественников, активированных у таких больных до высокодозной химиотерапии. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть альтернативные виды лечения, не требующие использования клеток-предшественников.

Оценивая число клеток-предшественников, мобилизованных у больных с помощью препарата, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа $CD34^+$/клеток различаются в зависимости от конкретной методологии; необходимо с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

Статистический анализ зависимости между числом введенных $CD34^+$-клеток и темпом нормализации числа тромбоцитов после высокодозной химиотерапии указывает на сложную, но стабильную зависимость.

В настоящее время минимальное значение прироста $CD34^+$-клеток еще недостаточно определено.

При нарушениях функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Пожилой возраст**:** специальные рекомендации отсутствуют.

Применение в детском возрасте

Дети: у больных тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями профиль безопасности не отличался от такового у взрослых. Режим дозирования у детей аналогичен взрослым пациентам.

Условия хранения:

Список Б. Хранить при температуре от 2° до 8°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Filergim