Грасальва



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 шприц (1 мл)
филграстим	30 млн.МЕ (300 мкг)

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

1 мл - шприцы одноразовые стеклянные (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте со стерильной иглой в блистере - пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения	**1 шприц (0.8 мл)**
филграстим	48 млн.МЕ (480 мкг)

0.8 мл - шприцы стеклянные (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте со стерильной иглой в блистере - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Рекомбинантный человеческий Г-КСФ. Филграстим обладает такой же биологической активностью, как и эндогенный человеческий Г-КСФ, и от последнего отличается лишь тем, что представляет собой негликозилированный белок с дополнительным N-концевым остатком метионина. Филграстим, получаемый по технологии рекомбинантной ДНК, выделяют из клеток бактерии Escherichia coli, в состав генетического аппарата которых введен ген, кодирующий белок Г-КСФ.

Человеческий Г-КСФ - гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим, обладающий активностью Г-КСФ, значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 ч после введения с небольшим увеличением числа моноцитов. При тяжелой хронической нейтропении в некоторых случаях филграстим может также вызывать незначительное повышение числа циркулирующих эозинофилов и базофилов по сравнению с исходными значениями.

В интервале рекомендуемых доз филграстима наблюдается дозозависимое увеличение количества нейтрофилов с нормальной или повышенной хемотаксической и фагоцитарной активностью. После окончания лечения число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальному уровню в течение последующих 1-7 дней.

Филграстим значительно уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность нейтропении и фебрильной нейтропении после цитотоксической химиотерапии.

Филграстим значительно сокращает продолжительность фебрильной нейтропении, длительность антибиотикотерапии и госпитализации после индукционной химиотерапии при остром миелолейкозе, а также после миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга, не влияя на частоту лихорадки и

инфекционных осложнений и не уменьшая продолжительность лихорадочного периода у пациентов после миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга.

Применение филграстима как самостоятельно, так и после химиотерапии мобилизует выход гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток. Аутологичную или аллогенную трансплантацию периферических стволовых клеток крови (ПСКК) можно проводить после высокодозного лечения цитостатиками либо вместо трансплантации костного мозга, либо в дополнение к ней. Трансплантация ПСКК ускоряет восстановление кроветворения, уменьшая опасность геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы.

Применение филграстима у реципиентов мобилизованных аллогенных ПСКК приводит к более быстрой нормализации гематологических показателей в сравнении с трансплантацией аллогенного костного мозга. Восстанавливается нормальное число тромбоцитов и отпадает необходимость контроля тромбоцитопении.

Назначение здоровым донорам филграстима по 10 мкг/кг/сут п/к ежедневно в течение 4-5 дней обычно позволяет при проведении двух лейкаферезов получить количество ПСКК, равное или превышающее $4x10^6$ CD34+-клеток/кг массы тела реципиента.

У детей и взрослых с тяжелой хронической нейтропенией (врожденной, периодической или идиопатической) филграстим стабильно увеличивает количество нейтрофилов в периферической крови, снижает частоту инфекций и связанных с ними осложнений. Назначение филграстима пациентам с ВИЧ-инфекцией позволяет поддержать нормальный уровень нейтрофилов, что способствует планомерному проведению противовирусной и/или миелосупрессивной терапии. Не отмечено признаков увеличения репликации ВИЧ при лечении филграстимом.

Как и другие гемопоэтические факторы роста, филграстим стимулирует in vitro пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Фармакокинетика

Как при в/в, так и при п/к введении препарата, филграстим выводится в соответствии с кинетикой 1-го порядка. Среднее значение $T_{1/2}$ филграстима из сыворотки крови составляет около 3.5 ч, клиренс равен 0.6 мл/мин/кг. При длительном применении филграстима до 28 дней после аутологичной трансплантации костного мозга не наблюдалось признаков кумуляции и увеличения $T_{1/2}$.

При в/в и п/к введении филграстима наблюдается положительная линейная зависимость между дозой и концентрацией в сыворотке крови. После п/к введения филграстима в терапевтических дозах его концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течение 8-16 ч. V_d составляет около 150 мл/кг.

Показания к применению:

В качестве профилактического и лечебного средства:

— для сокращения продолжительности нейтропении и снижения частоты фебрильной нейтропении у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома);

— для сокращения продолжительности нейтропении у пациентов, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга;

— для мобилизации периферических стволовых клеток крови у пациентов;

— с целью длительной терапии для увеличения количества нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой хронической врожденной, периодической или идиопатической нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $\leq 0.5x10^9$/л) и тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе;

— для снижения риска бактериальных инфекций при стойкой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $\leq 1x10^9$/л) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции при неэффективности других средств контроля нейтропении;

— для мобилизации ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации ПСКК.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миелома

Противопоказания:

— хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром;

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

— применение с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных;

— лактация (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний

Рекомендуемая доза - 0.5 млн. МЕ (5 мкг)/кг массы тела 1 раз/сут. Первую дозу следует вводить не ранее, чем через 24 ч после окончания курса цитотоксической химиотерапии. Грасальву можно вводить путем ежедневных п/к инъекций или ежедневных коротких (30-минутных) в/в инфузий в 5% растворе декстрозы (глюкозы). Предпочтителен п/к путь введения, при в/в введении действие филграстима может укорачиваться.

Грасальву вводят ежедневно до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум (надир) и не достигнет диапазона нормальных значений. У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу солидных опухолей, лимфом и лимфолейкоза, длительность терапии до 14 дней. После *индукционной и консолидационной терапии острого миелолейкоза* продолжительность применения Грасальвы может увеличиться до 38 дней. Длительность лечения препаратом Грасальва находится в зависимости от типа, доз и применяемой схемы цитотоксической химиотерапии.

Обычно преходящее увеличение числа нейтрофилов наблюдается через 1-2 дня после начала лечения Грасальвой. Для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию Грасальвой до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум (надир) и не достигнет нормального уровня. Не рекомендуется отменять лечение преждевременно, до перехода количества нейтрофилов через надир.

Пациенты, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

Начальную дозу - 1 млн. МЕ (10 мкг)/кг массы тела в сут - назначают в виде 30-минутной или непрерывной 24-часовой в/в инфузии или непрерывной 24-часовой п/к инфузии. Для в/в и п/к инфузии Грасальву разводят 20 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы).

Первую дозу Грасальвы следует вводить не ранее, чем через 24 ч после проведения химиотерапии и не позже, чем через 24 ч после трансплантации костного мозга.

После того, как пройдет момент максимального снижения числа нейтрофилов, суточную дозу следует корректировать в зависимости от динамики содержания нейтрофилов следующим образом:

Количество нейтрофилов	**Доза Грасальвы**
Более 1 х 10^9/л в течение 3 дней подряд	Снижают до 0.5 млн. МЕ (5 мкг)/кг/сут
Более 1 х 10^9/л в течение последующих 3 дней подряд	Грасальву отменяют

Если во время лечения абсолютное количество нейтрофилов снижается до уровня менее 1 х 10^9/л, дозу препарата увеличивают вновь в соответствии с выше приведенной схемой.

Мобилизация ПСКК у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансфузией ПСКК

Для *мобилизации ПСКК, проводимой в качестве самостоятельной терапии*, препарат назначают в дозе 1 млн. МЕ (10 мкг)/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой п/к инфузии или путем п/к инъекции 1 раз/сут в течение 5-7 дней подряд. Для инфузии Грасальву разводят 20 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы). Обычно достаточно одного или двух лейкаферезов на 5-й или 6-й дни. В случае дополнительного лейкафереза назначение Грасальвы в той же дозе необходимо продолжить до завершающего лейкафереза.

Для *мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии* назначают 0.5 млн. МЕ (5 мкг)/кг/сут путем ежедневных п/к инъекций, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до тех пор, пока количество нейтрофилов не перейдет через ожидаемый минимум и не достигнет нормальных значений. Лейкаферез следует проводить в течение периода возрастания числа нейтрофилов с 0.5 х10^9/л до >5 х10^9/л. Пациентам, не получавшим интенсивной химиотерапии, бывает достаточно одного лейкафереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные лейкаферезы.

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН)

При *врожденной нейтропении* Грасальва назначается в начальной дозе 1.2 млн. МЕ (12 мкг)/кг/сут путем п/к инъекций однократно или разделив на несколько введений.

При *идиопатической или периодической нейтропении* препарат назначают в начальной дозе 0.5 млн. МЕ (5 мкг)/кг/сутки п/к однократно или путем нескольких введений.

Коррекция дозы: Грасальву вводят ежедневно до стабильного превышения количества нейтрофилов $1.5x10^9$/л. После достижения терапевтического эффекта определяют минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания нужного количества нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от эффекта терапии. Впоследствии каждые 1-2 недели проводят индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофилов в диапазоне от $1.5x10^9$/л до $10x10^9$/л. У пациентов с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. Безопасность применения Грасальвы при длительном лечении больных с ТХН дозами более 2.4 млн. МЕ (24 мкг)/кг/сут не установлена.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

Для *восстановления числа нейтрофилов* начальная доза - 0.1 млн. МЕ (1 мкг)/кг/сут ежедневно путем однократной п/к инъекции, с увеличением дозы максимально до 0.4 млн. МЕ (4 мкг)/кг/сут - до нормализации количества нейтрофилов (более $2x10^9$/л).

Для *поддержания нормального количества нейтрофилов:* по окончании нейтропении определяют минимальную эффективную дозу препарата для поддержания нормального количества нейтрофилов. Рекомендуется начинать с введения 30 млн. МЕ (300 мкг) (независимо от массы тела) п/к через день. Необходимо поддерживать количество нейтрофилов более $2.0x10^9$/л, поэтому впоследствии может потребоваться индивидуальная коррекция дозы в зависимости от уровня нейтрофилов у пациента. Обычно эту дозу достаточно вводить 3 раза в неделю, иногда для поддержания количества нейтрофилов >$2.0x10^9$/л требуется длительное назначение препарата.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации ПСКК

Рекомендуемая доза - 1 млн. МЕ (10 мкг)/кг/сут путем 24-часовой п/к инфузии или п/к инъекции 1 раз/сут в течение 4-5 дней подряд. Лейкаферез проводят с 5-го дня и при необходимости до 6-го дня с целью получить $4x10^6$ CD34+-клеток/кг массы тела реципиента.

Данных по безопасности и эффективности применения филграстима у **доноров младше 16 и старше 60 ле**т нет.

У **детей** *с ТХН и онкологическими заболеваниями* Грасальву применяют в тех же дозах, что и у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Для **пациентов пожилого возраста** специальных рекомендаций не установлено из-за недостаточного числа исследований.

Правила приготовления и введения инфузионных растворов

Грасальву разводят только 5% раствором декстрозы (глюкозы), не допускается разведение 0.9% раствором натрия хлорида.

Препарат после разведения может адсорбироваться стеклом и пластмассами.

Если Грасальва разводится до концентрации менее 1.5 млн. МЕ (15 мкг) в 1 мл, для предупреждения адсорбции необходимо добавлять сывороточный альбумин человека в количестве, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл. Например, при разведении общей дозы Грасальвы менее 30 млн. МЕ (300 мкг) до конечного объема раствора 20 мл следует добавить 0.2 мл 20% раствора альбумина. Нельзя разводить Грасальву до концентрации менее 0.2 млн. МЕ (2 мкг)/мл.

Должным образом разведенная 5% раствором декстрозы (глюкозы) или 5% раствором декстрозы (глюкозы) с альбумином Грасальва совместима со стеклом и рядом пластмасс, в т.ч. поливинилхлоридом, полиолефином (сополимер полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.

Разведенный раствор Грасальвы может храниться при температуре от 2°C до 8°C не более 24 ч.

После использования шприц с остатком раствора уничтожают.

Следует вводить препарат ежедневно в одно и то же время. Во избежание боли лучше всего ежедневно менять место введения.

Побочное действие:

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боли в костях и мышцах, как правило, слабые или умеренные (10%), однако иногда сильные (3%), в большинстве случаев купируются обычными анальгетиками.

Со стороны мочевыделительной системы: расстройства мочеиспускания (главным образом, слабая или умеренная дизурия).

Со стороны обмена веществ: обратимое, дозозависимое и обычно слабое или умеренное повышение содержания ЛДГ, ЩФ, сывороточного содержания мочевой кислоты, ГГТ соответственно у 50%, 35%, 25% и 10% пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - преходящее снижение АД, не требующее лечения.

Дерматологические реакции: в отдельных случаях - кожный васкулит, механизм которого неясен.

Со стороны дыхательной системы: у некоторых больных отмечено образование инфильтратов в легких, приводивших к развитию легочной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома взрослых, который может закончиться смертью.

Аллергические реакции: описаны редкие случаи возникновения симптомов, указывающих на реакции аллергического типа, при этом около половины их были связаны с введением первой дозы. Таких реакций было больше после в/в применения препарата. Иногда возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов.

Прочие: в отдельных случаях - обострение ревматоидного артрита.

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований филграстим не увеличивал частоту побочных реакций на цитотоксическую химиотерапию. Нежелательные явления, с одинаковой частотой отмечавшиеся у больных, получавших филграстим/химиотерапию и плацебо/химиотерапию, включали тошноту, рвоту, алопецию, диарею, вялость, общую слабость, анорексию, воспаление слизистых оболочек, головную боль, кашель, кожную сыпь, боли в грудной клетке, боль в горле, запоры и неспецифические боли (без указания диагноза).

Иногда у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга, отмечались сосудистые нарушения, например, вено-окклюзионная болезнь и нарушения водного обмена. Их причинная связь с филграстимом установлена не была.

Отмечались случаи синдрома Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз). Не известна причинная связь с филграстимом в этих случаях, т.к. значительная их часть относилась к больным лейкозом, а синдром Свита характерен для этого заболевания.

Пациенты с ТХН

Со стороны костно-мышечной системы: наиболее часто - боли в костях и мышцах; менее 2% - боль в суставах, остеопороз.

Со стороны пищеварительной системы: возможно увеличение селезенки, которое у небольшого числа пациентов может прогрессировать; менее 10% - диарея вскоре после начала лечения филграстимом; менее 2% - увеличение печени.

Со стороны системы кроветворения: возможны тромбоцитопения; менее 10% - анемия и носовые кровотечения после длительного лечения.

Со стороны ЦНС: менее 10% - головные боли вскоре после начала лечения филграстимом; менее 2% - головные боли при последующей терапии.

Со стороны обмена веществ: возможно преходящее и бессимптомное увеличение сывороточного содержания мочевой кислоты, активности ЛДГ и ЩФ, преходящее умеренное снижение содержания глюкозы в крови после еды.

Дерматологические реакции: менее 2% - алопеция, кожная сыпь; 2% - кожный васкулит при длительной терапии.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко при длительно терапии - протеинурия и/или гематурия.

Прочие: менее 2% - реакции в месте инъекции.

Частота вышеупомянутых симптомов у некоторых пациентов с ТХН со временем снижалась.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Со стороны костно-мышечной системы: наиболее часто - боли в костях и мышцах, как правило, слабые или умеренные. Частота симптомов примерно такая же, как у онкологических больных.

Со стороны пищеварительной системы: менее 3% - небольшое или среднее увеличение селезенки с благоприятным клиническим течением; гиперспленизма, как и спленэктомии, не было ни у одного из больных. Т.к. при ВИЧ-инфекции и СПИД обычно селезенка бывает увеличена, связь этого явления с приемом филграстима остается невыясненной.

Здоровые доноры при мобилизации ПСКК

Со стороны костно-мышечной системы: наиболее часто - слабая или умеренно выраженная боль в костях и мышцах; в отдельных случаях - симптомы обострения артрита.

Со стороны системы кроветворения: 41% - лейкоцитоз (более $50x10^9$/л); 35% - после введения филграстима и проведения лейкафереза наблюдалась преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100x10^9$/л).

Со стороны обмена веществ: в отдельных случаях - бессимптомное увеличение активности ЩФ, ЛДГ, АСТ и содержания мочевой кислоты.

Со стороны ЦНС: головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: в единичных случаях - разрыв селезенки.

Прочие: очень редко - тяжелые аллергические реакции.

Передозировка:

Действие Грасальвы при передозировке не установлено. После отмены препарата число циркулирующих нейтрофилов обычно сначала снижается и затем возвращается к норме.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность филграстима у беременных женщин не установлена. Имеются литературные данные о проникновении филграстима через плацентарный барьер. Назначение Грасальвы при беременности не рекомендуется, однако в случае необходимости применения препарата следует тщательно оценить ожидаемую пользу терапии для матери и возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* на крысах и кроликах данных о тератогенности филграстима не получено. У кроликов наблюдалась повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития не отмечалось.

Не рекомендуется применять Грасальву в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Безопасность и эффективность введения филграстима в тот же день, что и миелосупрессивных противоопухолевых препаратов не установлены. Ввиду чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксическим химиотерапевтическим препаратам, не рекомендуется вводить филграстим в течение 24 ч до их применения или ранее чем через 24 ч после окончания введения этих препаратов.

Имеются отдельные сообщения об усилении тяжести нейтропении при одновременном назначении филграстима и 5-фторурацила.

Данные о возможном взаимодействии с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами отсутствуют.

Литий, стимулирующий выход нейтрофилов, может усиливать действие филграстима. Это взаимодействие не исследовано, но сведений о его нежелательных последствиях нет.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат Грасальва фармацевтически несовместим с 0.9% раствором натрия хлорида.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Грасальвой следует проводить только в сотрудничестве с онкологическим центром, располагающим специалистами с опытом лечения филграстимом пациентов с гематологическими заболеваниями и при наличии необходимых диагностических возможностей.

Процедуры мобилизации и афереза клеток следует проводить в сотрудничестве с онкологическим или гематологическим центром, располагающим специалистами с достаточным опытом работы в этой области и возможностями адекватного мониторинга клеток-предшественников гемопоэза.

Филграстим может вызывать рост миелоидных клеток in vitro. Аналогичные эффекты могут наблюдаться in vitro и на некоторых немиелоидных клетках.

Безопасность и эффективность применения филграстима у пациентов с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях Грасальву назначать нельзя. Особое внимание следует обратить на дифференциальный диагноз между бластным кризом хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

Безопасность и эффективность применения филграстима у больных с вторичным острым миелолейкозом исследованы недостаточно, поэтому назначать им Грасальву следует с осторожностью.

Не установлены безопасность и эффективность применения филграстима при de novo остром миелолейкозе у пациентов моложе 55 лет в случаях прогностически благоприятных цитогенетических факторов t(8;21), t(15;17) и inv(16).

Пациентам с сопутствующими костной патологией и остеопорозом, получающим непрерывное лечение Грасальвой в течение более 6 мес, показан контроль плотности костного вещества.

У пациентов с нарушениями функции почек или печени коррекции дозы не требуется.

При лечении филграстимом возможно развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых, первыми признаками которого могут быть кашель, лихорадка и одышка. Также возможны образование в легких инфильтратов, выявляемых рентгенологически, и расстройство функции дыхания. В этом случае следует отменить Грасальву и назначить необходимое лечение.

Особые предосторожности у пациентов со злокачественными заболеваниями

Лейкоцитоз

У пациентов, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами, учитывая возможный риск, связанный с высоким лейкоцитозом, во время лечения Грасальвой следует регулярно контролировать количество лейкоцитов. В первые 2-3 дня лечения рекомендуется ежедневно определять число нейтрофилов, затем на протяжении двух первых недель терапии - не реже 2 раз в неделю, и во время поддерживающего лечения - по крайней мере, 1 раз в неделю или через неделю. Если число лейкоцитов после прохождения ожидаемого минимума превысит $50x10^9$/л, лечение Грасальвой следует немедленно отменить. Однако если филграстим применяется для мобилизации ПСКК, препарат отменяют или снижают дозу при превышении количества лейкоцитов $70x10^9$/л.

Риск, связанный с высокодозной химиотерапией

Особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозную химиотерапию, поскольку в этих случаях улучшения исхода злокачественного новообразования не установлено, в то время как химиотерапевтические препараты в повышенных дозах обладают более выраженной токсичностью с развитием сердечных, легочных, неврологических и дерматологических реакций.

Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. Из-за возможности применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии со схемами) больной может подвергаться большему риску развития тромбоцитопении и анемии, поэтому рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и гематокрит.

Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, известных своей способностью вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Применение ПСКК, мобилизованных с помощью филграстима, уменьшает выраженность и продолжительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапии.

Другие предосторожности

Действие филграстима у пациентов со значительно пониженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучалось. Препарат увеличивает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у пациентов с пониженным содержанием клеток-предшественников (например, подвергшихся интенсивной лучевой терапии или химиотерапии, а также при опухолевой инфильтрации костного мозга) степень увеличения количества нейтрофилов может быть снижена.

Содержащийся в препарате сорбитол в количестве 50 мг/мл не должен оказывать отрицательного влияния на пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы. Однако применять Грасальву у таких пациентов следует с осторожностью.

Особые предосторожности у больных, проходящих мобилизацию ПСКК

Мобилизация

Проспективных рандомизированных исследований по сравнению 2 рекомендуемых методов мобилизации (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось. Индивидуальные особенности больных в различных исследованиях и степень расхождения результатов лабораторного определения числа CD34+-клеток затрудняют непосредственное сравнение результатов этих исследований. Поэтому оптимальный метод рекомендовать трудно. Выбор метода мобилизации следует проводить в зависимости от целей лечения данного больного.

До назначения цитотоксических средств

У пациентов, которые в прошлом получали активную миелосупрессивную терапию, может не произойти достаточной активации ПСКК до рекомендуемого минимального уровня (> 2 x10^6 CD34+-клеток/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 средства, как мелфалан, кармустин и карбоплатин, если они назначались в течение длительного времени до попыток мобилизации стволовых клеток, могут снижать ее эффективность. Однако применение мелфалана, карбоплатина или кармустина совместно с филграстимом оказалось эффективным при активации стволовых клеток. Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется запланировать мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии курса лечения. Особое внимание следует обратить на число стволовых клеток, 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.

Оценка количества мобилизованных периферических стволовых клеток крови

Оценивая число ПСКК, мобилизованных у больных с помощью филграстима, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа СБ34+-клеток различаются в зависимости от конкретной методики, поэтому нужно с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

Скорость нормализации количества тромбоцитов после высокодозной химиотерапии зависит от числа введенных в реинфузию CD34+-клеток. Рекомендованное минимальное количество ПСКК составляет > 2 x10^6 CD34+-клеток/кг. Количество клеток-предшественников, превосходящее это значение, по-видимому, сопровождается более быстрой нормализацией, тогда как количество менее указанного - более медленной нормализацией состава крови.

Особые предосторожности у здоровых доноров, проходящих мобилизацию ПСКК

Мобилизация ПСКК у доноров не безразлична для их здоровья и применяется только перед трансплантацией аллогенных клеток-предшественников.

Мобилизация ПСКК может проводиться у доноров только в случае соответствия обычным клиническим и лабораторным критериям донорства клеток-предшественников гемопоэза, особенно следует обращать внимание на гематологические показатели и наличие инфекционных болезней.

Безопасность и эффективность применения филграстима у здоровых доноров в возрасте моложе 16 лет и старше 60 лет не оценивались.

При необходимости проведения более чем одного лейкафереза особое внимание должно быть обращено на доноров, у которых число тромбоцитов до лейкафереза составляет менее 100x10^9/л.

Проведение лейкафереза не рекомендуется, если количество тромбоцитов менее 75x10^9/л, при назначении антикоагулянтов или известных нарушениях гемостаза.

Грасальву следует отменить или уменьшить дозу, если количество лейкоцитов более 70x10^9/л.

Период наблюдения за донором должен быть длительным для оценки безопасности лекарственного средства. Доноры, принимавшие филграстим для мобилизации ПСКК, должны находиться под наблюдением до нормализации гематологических показателей.

Кроме того, не исключен риск стимулирования злокачественного миелоидного клона. Центрам афереза рекомендуется регистрировать и проводить наблюдение за донорами ПСКК для обеспечения дальнейшего сбора данных по безопасности применения препарата.

После применения филграстима у здоровых доноров возможен разрыв селезенки. В связи с этим у них рекомендуется контролировать размеры селезенки (пальпация, УЗИ). Следует иметь в виду возможность разрыва селезенки при жалобах на боль в верхней левой части живота или в левом плече.

Особые предосторожности у реципиентов аллогенных ПСКК, мобилизованных филграстимом

Литературные данные свидетельствуют о том, что иммунологическое взаимодействие аллогенных ПСКК и реципиента характеризуется большей степенью риска развития острой реакции трансплантата против хозяина в сравнении с пересадкой костного мозга.

Особые предосторожности у пациентов с ТХН

Исследование состава крови

Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения филграстимом. Если у больного проявляется тромбоцитопения (число тромбоцитов стабильно ниже 100x10^9/л), следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшения дозы. Могут наблюдаться и

другие изменения формулы крови, требующие ее тщательного контроля, в том числе анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

Трансформация в лейкоз или миелодиспластический синдром

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

Если у больных с ТХН появляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить преимущества и риск продолжения терапии. При развитии миелодиспластического синдрома (МДС) или лейкоза Грасальву следует отменить. В настоящее время не ясно, предрасполагает ли длительное лечение филграстимом больных с тяжелой хронической нейтропенией к развитию цитогенетических аномалий, МДС и лейкоза. Таким больным рекомендуется регулярно (приблизительно каждые 12 мес) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Прочие случаи

Следует исключить такие причины преходящей нейтропений, как вирусные инфекции.

Увеличение селезенки является прямым следствием лечения филграстимом, уменьшение дозы замедляет или останавливает увеличение размера селезенки. Размеры селезенки необходимо контролировать регулярно, для обнаружения аномального увеличения объема селезенки достаточно произвести пальпацию живота.

У небольшого числа больных выявлялись гематурия и/или протеинурия, для контроля за ними следует регулярно проводить лабораторное исследование мочи.

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

Особые предосторожности при ВИЧ-инфекции

Исследование клеток крови

Следует тщательно контролировать количество нейтрофилов, особенно в течение первых нескольких недель лечения филграстимом. У некоторых пациентов уже после первой инъекции очень быстро проявляется лечебный эффект и количество нейтрофилов значительно увеличивается. Рекомендуется проводить контроль числа нейтрофилов в первые 2-3 дня лечения филграстимом ежедневно, затем в первые две недели лечения - не реже 2 раз в неделю, и во время поддерживающего лечения - по крайней мере 1 раз в неделю или в 2 недели.

Если дозу 30 млн. МЕ (300 мкг) в сут вводят пациенту не ежедневно, через некоторое время начинают наблюдаться сильные колебания числа нейтрофилов. Для определения уменьшения количества нейтрофилов или истинного минимального их уровня (надир) рекомендуется брать для анализа образцы крови пациента непосредственного перед введением очередной дозы препарата.

Риск в связи с высокодозной миелосупрессивной терапией

Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. Из-за возможности применения совместно с филграстимом большего количества химиопрепаратов или их высоких доз, больной может подвергаться большему риску развития тромбоцитопении и анемии, в связи с чем рекомендуется регулярно определять число клеток крови, как указано выше.

Инфекции и злокачественные новообразования, вызывающие миелосупрессию

У пациентов с нейтропенией, вызванной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями (например, при диссеминированной инфекции бактериями группы Mycobacterium avium) или опухолевым поражением костного мозга (лимфома), помимо назначения филграстима должно быть применено специфическое лечение. Воздействие филграстима на нейтропению, вызванную инфекционными возбудителями или злокачественными опухолями костного мозга, исследовано недостаточно.

Особые предосторожности у больных серповидно-клеточной анемией

В литературе опубликованы данные о том, что большое число лейкоцитов в случае серповидно-клеточной анемии является прогностически неблагоприятным фактором. Поэтому больным серповидно-клеточной анемией филграстим следует назначать с осторожностью, и в ходе терапии тщательно контролировать соответствующие клинические и лабораторные показатели, обращая особое внимание на возможное увеличение селезенки и развитие тромбоза кровеносных сосудов.

Влияние на способность к вождению транспорта и управлению механизмами

Влияние на способность к вождению транспортных средств или работу с механизмами не установлено.

При нарушениях функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Для **пациентов пожилого возраста** специальных рекомендаций не установлено из-за недостаточного числа исследований.

Данных по безопасности и эффективности применения филграстима у **доноров старше 60 ле**т нет.

Применение в детском возрасте

Данных по безопасности и эффективности применения филграстима у **доноров младше 16 ле**т нет.

У**детей***с ТХН и онкологическими заболеваниями* Грасальву применяют в тех же дозах, что и у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C .

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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