Нейпоген



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Филграстим

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, без запаха или со слабым запахом.

	1 фл.
филграстим	30 млн.ЕД (300 мкг)

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота - 0.6 мг, 1 н раствор натрия гидроксида - q.s. до pH 4, сорбитол - 50 мг, полисорбат 80 - 0.04 мг, вода д/и - до 1 мл.

1 мл - флаконы (5) - пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, без запаха или со слабым запахом.

	1 шприц-тюбик
филграстим	30 млн.ЕД (300 мкг)

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота - 0.3 мг, 1 н раствор натрия гидроксида - q.s. до pH 4, сорбитол - 25 мг, полисорбат 80 - 0.02 мг, вода д/и - до 0.5 мл.

0.5 мл - шприц-тюбики (1) в комплекте со стерильной иглой д/и - пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, без запаха или со слабым запахом.

	1 шприц-тюбик
филграстим	48 млн.ЕД (480 мкг)

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота - 0.3 мг, 1 н раствор натрия гидроксида - q.s. до pH 4, сорбитол - 25 мг, полисорбат 80 - 0.02 мг, вода д/и - до 0.5 мл.

0.5 мл - шприц-тюбики (1) в комплекте со стерильной иглой д/и - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Рекомбинантный человеческий Г-КСФ. Гемопоэтический фактор роста - филграстим - высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Он вырабатывается штаммом K12 Escherichia coli, в геном которой методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека.

Человеческий Г-КСФ - гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Нейпоген значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 ч после введения с небольшим увеличением числа моноцитов. У больных с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) Нейпоген может вызывать незначительное увеличение числа циркулирующих эозинофилов и базофилов. У некоторых из этих пациентов еще до начала терапии может выявляться эозинофилия или базофилия.

Нейпоген дозозависимо увеличивает число нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью, что было выявлено с помощью определения хемотаксической и фагоцитирующей активности нейтрофилов. 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.

Нейпоген значительно уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность нейтропении и фебрильной нейтропении, уменьшая необходимость и длительность стационарного лечения у больных, получающих химиотерапию цитостатиками или миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.

Больные, получающие Нейпоген и цитотоксическую химиотерапию, требуют меньших доз антибиотиков по сравнению с больными, получающими только цитотоксическую химиотерапию.

Лечение препаратом Нейпоген значительно уменьшает продолжительность фебрильной нейтропении, потребность в антибиотикотерапии и госпитализации после индукционной химиотерапии при остром миелолейкозе, не влияя на частоту лихорадки и инфекционных осложнений.

Применение препарата Нейпоген как самостоятельно, так и после химиотерапии, мобилизует выход гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток. Трансплантацию аутологичных периферических стволовых клеток крови (ПСКК) проводят после терапии большими дозами цитостатиков, либо вместо трансплантации костного мозга, либо в дополнение к ней. Трансплантация ПСКК так же может назначаться после (высокодозной) миелосупрессивной цитотоксической терапии. Применение ПСКК, мобилизованных с помощью препарата Нейпоген, ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает опасность геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы. У детей и взрослых с ТХН (тяжелой врожденной, периодической, идиопатической нейтропенией) Нейпоген стабильно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови, снижает частоту инфекционных осложнений.

Назначение препарата Нейпоген пациентам с ВИЧ-инфекцией позволяет поддержать нормальный уровень нейтрофилов и следовать рекомендованным дозам антивирусной и/или другой миелосупрессивной терапии. Признаков увеличения репликации ВИЧ при применении препарата Нейпоген не отмечено.

Как и другие гемопоэтические факторы роста, Г-КСФ стимулирует человеческие эндотелиальные клетки in vitro.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенные свойства филграстима не изучались. Филграстим не вызывал мутаций в геноме бактерий вне зависимости от наличия ферментной системы, необходимой для метаболизма препарата.

Было обнаружено, что некоторые злокачественные клетки имеют на своей поверхности рецепторы к Г-КСФ. Вероятность того, что филграстим может служить фактором роста для различного типа опухолей, не может быть исключена.

В исследованиях на крысах обоего пола не было обнаружено какого-либо влияния на фертильность и протекание беременности при применении филграстима в дозах до 500 мкг/кг.

В исследованиях на крысах и кроликах филграстим не обладал тератогенным эффектом. У кроликов наблюдалась повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития плода не отмечалось.

Фармакокинетика

Всасывание

После п/к введения филграстим быстро всасывается и через 2-8 ч достигает своей C_{max} в сыворотке крови. $T_{1/2}$ после в/в или п/к введения обычно составляет от 2 до 4 ч. Клиренс и $T_{1/2}$ зависят от дозы препарата и числа нейтрофилов. Учитывая зависимость клиренса от числа нейтрофилов, его насыщение при увеличении концентрации филграстима и снижении при нейтропении, можно говорить о преобладании линейного характера клиренса и линейном характере фармакокинетики. Абсолютная биодоступность после п/к введения составляет 62% при дозе 375 мкг и 72% при дозе 750 мкг. После прекращения введения филграстима его концентрация снижается до значений эндогенных величин в течение 24 ч.

У здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями перед проведением химиотерапии было показано уменьшение плазменной концентрации филграстима при его многократном введении. Увеличение клиренса филграстима в данном случае является дозозависимым, и степень этого увеличения возможно зависит от степени нейтрофилии у реципиентов, что согласуется с данными об увеличении нейтрофилзависимого клиренса при увеличении пула нейтрофилов. У пациентов, получающих филграстим после проведения химиотерапии, концентрация препарата в плазме оставалась на одном уровне вплоть до начала восстановления гемопоэза.

Распределение

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

Выведение

Длительное назначение филграстима (до 28 дней) после аутологичной трансплантации костного мозга не приводит к кумуляции и изменению периода полувыведения.

Независимо от способа введения, элиминация филграстима протекает по правилам кинетики 1-го порядка. $T_{1/2}$ - 3.5 ч, клиренс равен 0.6 мл/мин/кг.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У детей после проведения химиотерапии фармакокинетика филграстима сходна с таковой у взрослых пациентов, получающих с учетом массы тела те же дозы препарата, что позволяет сделать вывод о независимости фармакокинетики филграстима от возраста.

Фармакокинетические данные у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

В исследованиях по применению филграстима было показано, что фармакодинамика и фармакокинетика у пациентов с тяжелыми нарушениями почечной или печеночной функций аналогичны таковым у здоровых исследуемых. Поэтому в этих случаях необходимость в коррекции дозы отсутствует.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности отмечалась тенденция к увеличению системной экспозиции филграстима по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин.

Показания к применению:

Взрослые и дети

— нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), а также нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении;

— мобилизация аутологичных периферических стволовых клеток крови (аутологичные ПСКК), в т.ч. после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток крови у здоровых доноров (аллогенные ПСКК);

— тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≤ 0.5×10^9/л) у детей и взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности инфекционных осложнений;

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

— нейтропения у пациентов с острым миелолейкозом, получающих индукционную или консолидирующую химиотерапию, для сокращения ее продолжительности и клинических последствий.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миелома

Противопоказания:

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

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

— одновременное назначение с цитотоксической химио- и лучевой терапией;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Взрослые и дети

Ежедневно п/к или в виде коротких в/в инфузий (30-минутных) на 5% растворе глюкозы до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет ожидаемый минимум (надир) и не вернется в диапазон нормальных значений. Предпочтителен п/к путь введения.

Стандартные схемы цитотоксической химиотерапии

По 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг 1 раз/сут ежедневно п/к или в виде коротких в/в инфузий (30-минутных) на 5% растворе глюкозы. В большинстве случаев предпочтителен п/к путь введения. Имеются данные, что при в/в введении препарата происходит укорочение продолжительности эффекта. Однако остается неясной клиническая значимость этих данных. Выбор пути введения должен зависеть от индивидуальных особенностей пациента и клинической картины заболевания. Первую дозу препарата Нейпоген вводят не ранее чем через 24 ч после окончания курса цитотоксической химиотерапии. Ежедневное введение препарата Нейпоген необходимо продолжать до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не достигнет нормальных значений. После проведения курса химиотерапии (стандартные схемы) для лечения солидных опухолей, лимфом и лимфоидной лейкемии длительность терапии для достижения необходимого эффекта обычно составляет до 14 дней. После индукционной и консолидирующей терапии острого миелолейкоза продолжительность применения препарата Нейпоген может увеличиваться до 38 дней в зависимости от типа, доз и использованной схемы цитотоксической химиотерапии.

Преходящее увеличение числа нейтрофилов наблюдается обычно через 1-2 дня после начала лечения препаратом Нейпоген. Для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию препаратом Нейпоген до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не достигнет нормальных значений. Не рекомендуется отменять Нейпоген преждевременно, до перехода числа нейтрофилов через ожидаемый минимум.

После миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга

Ежедневно п/к или в/в в виде инфузии в 20 мл 5%раствора глюкозы. Начальная доза - 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг в сутки в/в капельно в течение 30 мин или 24 ч или же путем непрерывной п/к инфузии в течение 24 ч. Первую дозу препарата Нейпоген 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. Длительность терапии не более 28 дней (эффективность и безопасность терапии длительностью более 28 дней не установлены).

После максимального снижения числа нейтрофилов (надир) суточную дозу корригируют в зависимости от динамики содержания нейтрофилов. Если количество нейтрофилов превышает 1.0×10^9/л в течение трех дней подряд, дозу препарата Нейпоген уменьшают до 0.5 млн ЕД/кг в сутки; затем, если АЧН превышает 1.0×10^9/л в течение 3 дней подряд, Нейпоген отменяют. Если в период лечения АЧН снижается менее 1.0×10^9/л, дозу препарата Нейпоген нужно увеличить вновь, в соответствии с вышеприведенной схемой.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансфузией ПСКК с (или без) трансплантацией костного мозга

Для мобилизации ПСКК - по 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут путем п/к инъекции 1 раз/сут или непрерывной 24-часовой п/к инфузии (в 20 мл 5% раствора глюкозы) в течение 5-7 дней подряд, при этом обычно достаточно 1-2 процедур лейкафереза подряд на 5-й, 6-й дни. В отдельных случаях возможно проведение дополнительного лейкафереза. Назначение препарата Нейпоген необходимо продолжить до последнего лейкафереза.

Для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии - по 0.5 млн. ЕД (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, когда АЧН поднимается с менее 0.5×10^9/л до более 5.0×10^9/л. Больным, не получавшим интенсивной химиотерапии, бывает достаточно одного лейкафереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные лейкаферезы.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации

По 1 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут п/к в течение 4-5 дней. Лейкаферез проводят с 5 дня и при необходимости до 6 дня с целью получить CD34+ $\geq 4\times10^6$клеток/кг массы тела реципиента. Эффективность и безопасность применения препарата Нейпоген для мобилизации ПСКК у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет не исследовалась.

Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН)

Ежедневно, п/к, однократно или разделив на несколько введений. При врожденной нейтропении: начальная доза - по 1.2 млн. ЕД (12 мкг)/кг/сут; при идиопатической или периодической нейтропении: по 0.5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут до стабильного превышения числа нейтрофилов 1.5×10^9/л. После достижения терапевтического эффекта следует определить минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания нужного числа нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения, в зависимости от реакции больного на терапию, начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить. Впоследствии каждые 1-2 недели можно производить индивидуальную коррекцию дозы для поддержания числа нейтрофилов в диапазоне

1.5-10×10^9/л. У больных с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. У 97% больных, положительно отреагировавших на лечение, полный терапевтический эффект наблюдается при назначении доз до 24 мкг/кг в сутки. Безопасность длительного введения препарата Нейпоген в дозах свыше 24 мкг/кг в сутки у пациентов с ТХН не установлена.

Нейтропения при ВИЧ-инфекции

Начальная доза - 0.1-0.4 млн. ЕД (1-4 мкг)/кг в сутки однократно п/к до достижения и для поддержания нормального числа нейтрофилов (более 2.0×10^9/л). У более чем 90% больных, положительно отреагировавших на лечение, нормализация числа нейтрофилов обычно наступает через 2 дня. Небольшому количеству пациентов (менее 10%) для достижения нормального числа нейтрофилов требовалось введение доз препарата до 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут (максимальная суточная доза не более 10 мкг/кг). После достижения терапевтического эффекта необходимо введение минимальной эффективной дозы для поддержания нормального числа нейтрофилов. Рекомендуемая поддерживающая доза 300 мкг в сутки п/к в среднем 3 раза в неделю по альтернирующей схеме (через день). Впоследствии может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительное назначение препарата для поддержания среднего числа нейтрофилов >2.0×10^9/л.

Применение у детей

Стандартные схемы цитотоксической химиотерапии: профили безопасности и эффективности препарата Нейпоген у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, не отличались от таковых у взрослых.

Пациенты после миелосупрессивной или миелоаблативной терапии с последующей аутологичной трансфузией ПСКК: оценка безопасности и эффективности препарата Нейпоген у здоровых доноров младше 16 лет не проводилась.

Пациенты с ТХН и онкологическими заболеваниями: эффективность и безопасность применения препарата Нейпоген у новорожденных, страдающих ТХН, не установлены.

Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (АЧН менее или равное 0.5×10^9/л) является показанием к длительному применению препарата Нейпоген у детей с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности осложнений, связанных с инфекцией.

В *клинических исследованиях* была доказана эффективность препарата Нейпоген у **больных в возрасте до 18 лет** с *ТХН и онкологическими заболеваниями.* Профиль безопасности препарата у детей при лечении ТХН не отличался от такового у взрослых.

Рекомендации по дозированию для больных детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Пожилой возраст

В исследованиях участвовало небольшое количество пожилых пациентов, специальных исследований данной группы больных не проводилось. Специальные рекомендации для больных старческого возраста отсутствуют.

Оценка безопасности и эффективности препарата Нейпоген у здоровых доноров старше 60 лет не проводилась.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, т.к. их фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми у здоровых добровольцев.

Указания по разведению

Нейпоген разводят только 5%раствором глюкозы. При этом не допускается разведение 0.9% раствором натрия хлорида. Нельзя разводить препарат до конечной концентрации менее 5 мкг в 1 мл.

Если Нейпоген разводится до концентрации менее 1.5 млн. ЕД (15 мкг) в 1 мл, то в раствор следует добавлять сывороточный альбумин человека в количестве, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл. Например, при конечном объеме раствора 20 мл, суммарные дозы филграстима менее 30 млн. ЕД (300 мкг) следует вводить с добавлением 0.2 мл 20% раствора альбумина.

Разведенный Нейпоген может адсорбироваться стеклом и пластмассами. Однако Нейпоген при разведении 5% раствором глюкозы совместим со стеклом и рядом пластмасс, в т.ч. поливинилхлоридом, полиолефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.

Готовый раствор препарата Нейпоген хранится при температуре от 2° до 8°С не более суток.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

Определение частоты побочных реакций: очень часто (> 10%), часто (1-10%), нечасто (< 1%), редко (< 0.01%).

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Нейпоген не увеличивает частоту побочных реакций на цитотоксическую химиотерапию. Нежелательные явления с одинаковой частотой отмечались у больных, получавших Нейпоген/химиотерапию и плацебо/химиотерапию.

Со стороны организма в целом: часто – утомляемость, общая слабость, воспаление слизистых оболочек (мукозит), анорексия; нечасто – неспецифические боли; редко – обострение ревматоидного артрита.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в груди, боли в костях (особенно, в костях с активным кроветворением) и мышцах (слабые или умеренные (10%), иногда сильные (3%), которые в большинстве случаев купируются обычными анальгетиками).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – запор, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях – преходящая артериальная гипотензия, не требующая медикаментозной коррекции, сосудистые нарушения (веноокклюзионная болезнь, нарушения, связанные с изменением содержания жидкости в организме, у пациентов, получавших высокие дозы химиотерапии с последующей аутологичной пересадкой костного мозга; связь с приемом препарата Нейпоген не установлена).

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, боль в горле; редко – инфильтраты в легких, интерстициальная пневмония, отек легких, в единичных случаях с неблагоприятным исходом в виде дыхательной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома взрослых (может иметь летальный исход).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – алопеция, кожная сыпь; редко – синдром Свита (фебрильный острый дерматоз; кожный васкулит (механизм развития у пациентов, получающих Нейпоген, не известен).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции. Около половины аллергических реакций связаны с введением первой дозы, чаще – после в/в применения препарата. Иногда возобновление лечения сопровождается рецидивом симптомов.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нарушение мочеиспускания (в основном дизурия легкой и умеренной степени).

Лабораторные показатели: очень часто – повышение активности ЛДГ, ЩФ, ГГТ, повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (обратимые дозозависимые изменения, обычно слабые или умеренные).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боли в костях и мышцах (миалгия), в основном, слабые или умеренные (частота сходна с таковой у пациентов с онкологическими заболеваниями).

Со стороны системы кроветворения: часто – спленомегалия (связь с приемом препарата менее 3% случаев; во всех случаях при физикальном обследовании наблюдалась небольшая или умеренная степень спленомегалии с благоприятным клиническим течением; не было отмечено случаев гиперспленизма, спленэктомия не проводилась ни в одном случае). Спленомегалия довольно часто встречается у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, а также в различной степени выраженности встречается у большинства пациентов со СПИД; в таких случаях связь с приемом препарата Нейпоген не установлена.

Здоровые доноры (мобилизация аллогенных ПСКК)

Со стороны организма в целом: редко – обострение ревматоидного артрита.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боли в костях и мышцах, в основном, слабые или умеренные.

Со стороны дыхательной системы: редко – кровохарканье, инфильтраты в легких.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Со стороны иммунной системы: нечасто – тяжелые аллергические реакции.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкоцитоз (более 50 x 10^9/л) наблюдался у 41% здоровых доноров, преходящая тромбоцитопения (менее 100 x 10^9/л) наблюдалась у 35% здоровых доноров; часто – спленомегалия (без клинических проявлений); нечасто – расстройства функции селезенки.

Со стороны лабораторных показателей: часто – преходящее незначительное повышение активности ЛДГ, ЩФ; нечасто – незначительное повышение активности АСТ (без клинических последствий), гиперурикемия.

Пациенты с ТХН

Частота нежелательных явлений при приеме препарата Нейпоген пациентами с ТХН со временем уменьшается.

Со сторон организма в целом: часто - реакции (в т.ч. боль) в месте инъекции (< 2%), артралгии (< 2%).

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боли в костях и мышцах; часто – остеопороз (< 2%).

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея (обычно после начала терапии), гепатомегалия (< 2%).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – алопеция (< 2%), сыпь (< 2%), кожный васкулит (2%).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль (< 2%, обычно после начала терапии).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия, спленомегалия (в некоторых случаях может прогрессировать); часто – тромбоцитопения; нечасто – расстройства функции селезенки. Также выявлялись случаи носового кровотечения.

Мочеполовая система: нечасто – гематурия, протеинурия.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – преходящее повышение активности ЛДГ, ЩФ без клинических проявлений, преходящая умеренная гипогликемия после еды, гиперурикемия.

Пострегистрационное применение препарата

Со стороны иммунной системы: в редких случаях - аллергические реакции, включающие анафилаксию, кожную сыпь, крапивницу, которые могут развиваться в начале терапии или при последующем лечении филграстимом. В отдельных случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов, что предполагает наличие взаимосвязи между препаратом и нежелательным явлением. При развитии серьезных аллергических реакций терапию филграстимом необходимо прекратить.

Со стороны системы кроветворения: на фоне приема филграстима описаны отдельные случаи серповидно-клеточных кризов, некоторые – с летальным исходом. На фоне приема Г-КСФ (филграстима) описаны отдельные случаи разрыва селезенки у здоровых доноров и пациентов с онкологическими заболеваниями.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: в редких случаях (≥ 0.01% и < 0.1%) - синдром Свита (фебрильный острый дерматоз). У пациентов с онкологическими заболеваниями при применении филграстима описаны случаи кожного васкулита (расчетная частота сообщений 0.001%).

Со стороны обмена веществ: у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне приема филграстима описаны отдельные случаи развития псевдоподагры (хондрокальциноза).

Со стороны лабораторных показателей: у пациентов, получающих филграстим после цитотоксической химиотерапии, наблюдалось обратимое повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, активности ЩФ и ЛДГ без клинических проявлений (обычно слабые или умеренные).

Передозировка:

Случаи передозировки не отмечены. В исследованиях по трансплантации костного мозга пациентам Нейпоген вводили в дозах до 138 мкг/кг/сут без развития токсических эффектов. Через 1-2 дня после отмены препарата число циркулирующих нейтрофилов обычно снижается на 50% и возвращается к нормальному уровню через 1-7 дней.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Категория С.

Безопасность препарата Нейпоген при беременности не установлена. Возможно прохождение филграстима через плацентарный барьер у женщин. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность. При назначении препарата Нейпоген беременным следует соотнести ожидаемый терапевтический эффект с возможным риском для плода.

В исследованиях на крысах обоего пола не было обнаружено какого-либо влияния на фертильность и течение беременности при применении филграстима в дозах до 500 мкг/кг.

В исследованиях на крысах и кроликах Нейпоген не обладал тератогенным эффектом. У кроликов наблюдалась повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития плода не отмечалось.

Неизвестно, выделяется ли флиграстим с грудным молоком. Не рекомендуется применять Нейпоген у кормящих матерей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Безопасность и эффективность введения препарата Нейпоген в тот же день, что и миелосупрессивных цитотоксических химиопрепаратов, не установлены. Ввиду чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии, назначать Нейпоген в интервале за 24 ч до или после введения этих препаратов не рекомендуется. При одновременном назначении препарата Нейпоген и фторурацила тяжесть нейтропении может усилиться. Возможное взаимодействие с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами неизвестно.

Учитывая, что литий стимулирует высвобождение нейтрофилов, возможно усиление действия препарата Нейпоген при комбинированном назначении, но такие исследования не проводились.

Возросшая гемопоэтическая активность костного мозга в ответ на терапию факторами роста приводит к транзиторным положительным изменениям при визуализации костей, что следует принимать во внимание при интерпретации результатов.

Вследствие фармацевтической несовместимости нельзя смешивать с раствором натрия хлорида 0.9%.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Нейпоген должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ, при наличии необходимых диагностических возможностей. Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в онкологическом или гематологическом центре, имеющем опыт работы в этой области и возможность адекватного мониторинга клеток-предшественников гемопоэза.

Рост злокачественных клеток

Безопасность и эффективность применения препарата Нейпоген у больных с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях он не показан. Особое внимание следует обращать на дифференциальный диагноз между острым миелолейкозом и бластным кризом хронического миелолейкоза.

Г-КСФ человека может стимулировать рост миелоидных клеток in vitro. Аналогичные эффекты могут наблюдаться in vitro и в отношении некоторых немиелоидных клеток.

Необходимо с осторожностью применять Нейпоген у пациентов с вторичным острым миелолейкозом, ввиду ограниченных данных по безопасности и эффективности в данном случае.

Безопасность и эффективность применения препарата Нейпоген у пациентов с острым миелолейкозом de novo младше 55 лет в случаях прогностически благоприятных цитогенетических факторов (транслокации t (8;21), t (15;17), inv (16)) не установлены.

Больные, получающие цитотоксическую химиотерапию

Лейкоцитоз: менее чем у 5%больных, получавших Нейпоген в дозах более 0.3 млн ЕД (3 мкг/кг/сут), число лейкоцитов увеличивалось до 100×10^9/л и более. Каких-либо побочных явлений, непосредственно связанных с таким лейкоцитозом, не описано. Однако учитывая возможный риск, связанный с высоким лейкоцитозом, во время лечения препаратом Нейпоген следует регулярно (например, 2-3 раза в неделю) определять число лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого минимума число лейкоцитов превысит 50 x 10^9/л, Нейпоген следует немедленно отменить. Если Нейпоген применяется для мобилизации ПСКК, его дозу следует снизить или полностью отменить в том случае, когда число лейкоцитов превысит 70×10^9/л.

Риск, связанный с высокодозной химиотерапией: особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозную химиотерапию, поскольку улучшения исхода злокачественного новообразования не отмечено, в то время как повышенные дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая кожные реакции и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем.

Монотерапия препаратом Нейпоген 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 тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно проводить анализ крови и определять число тромбоцитов и гематокрит. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, способных вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Было показано, что применение препарата Нейпоген для мобилизации ПСКК приводит к уменьшению степени и продолжительности тромбоцитопении, развившейся вследствие миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапии.

Больные с ТХН

Трансформация в лейкоз или предлейкоз (миелодиспластический синдром): особую осторожность следует проявлять при диагностике ТХН, и дифференцировать ее от других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

У небольшого числа (3%) больных с тяжелой врожденной нейтропенией (синдромом Костманна), получавших Нейпоген, наблюдался миелодиспластический синдром и лейкоз. Миелодиспластический синдром и лейкоз - естественные осложнения этого заболевания. Их связь с лечением препаратом Нейпоген неясна. Примерно у 12% больных с исходно нормальной цитогенетикой при повторном обследовании обнаруживались аномалии, в т.ч. моносомия 7. Если у больного с синдромом Костманна появляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить преимущества и риск продолжения терапии препаратом Нейпоген. При развитии миелодиспластического синдрома или лейкоза Нейпоген следует отменить. Пока еще не ясно, предрасполагает ли длительное лечение препаратом Нейпоген больных с тяжелой врожденной нейтропенией (синдромом Костманна) к развитию цитогенетических аномалий, миелодиспластического синдрома и лейкоза. Больным с синдромом Костманна рекомендуется регулярно (приблизительно каждые 12 мес.) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Цитогенетические нарушения, лейкоз и остеопороз были обнаружены при длительном применении препарата Нейпоген (>5 лет) у пациентов (9.1%) с ТХН. Связь данных явлений с применением препарата не выяснена.

Формула крови: нужно тщательно контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения препаратом Нейпоген. При ТХН в течение первых недель начальной терапии клинический анализ крови и число тромбоцитов определяют 2 раза в неделю, при стабильном состоянии пациента - 1 раз в месяц. Если у больного появляется тромбоцитопения (число тромбоцитов стабильно ниже 100 x 10^9/л), следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие ее тщательного контроля, в том числе анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

Прочее: следует исключить такие причины преходящей нейтропении, как вирусные инфекции. Увеличение селезенки является прямым следствием лечения препаратом Нейпоген. Во время клинических исследований у 31% больных с ТХН при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение объема выявляется вскоре после начала лечения и имеет тенденцию к стабилизации. Уменьшение дозы замедляет или останавливает увеличение размера селезенки; спленэктомия может потребоваться у 3% больных. Размеры селезенки нужно контролировать регулярно путем пальпации.

У небольшого числа больных наблюдались гематурия и протеинурия. Для контроля этих показателей следует регулярно делать анализ мочи.

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

Больные, проходящие мобилизацию ПСКК

После трансплантации костного мозга проводят анализ крови и определяют количество тромбоцитов 3 раза в неделю.

Мобилизация: сравнение двух рекомендуемых методов мобилизации (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось. Непосредственное сравнение результатов различных исследований затруднено вследствие индивидуальных различий между пациентами, а также вследствие различий между значениями CD34+, полученными с помощью лабораторных анализов. Поэтому достаточно сложно рекомендовать какой-либо оптимальный метод мобилизации. Выбор метода мобилизации следует проводить в зависимости от общих целей лечения данного больного.

Предшествующее лечение цитотоксическими средствами: у больных, которым в прошлом проводилась активная миелосупрессивная терапия, может не происходить достаточного увеличения ПСКК до рекомендуемого минимального уровня (≥ 2.0×10^6 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. Применение таких препаратов, как мелфалан, кармустин и карбоплатин на протяжении длительного периода до начала мобилизации может уменьшать степень ее выраженности. Однако применение мелфалана, карбоплатина или кармустина *вместе с* препаратом Нейпоген эффективно при активации ПСКК. Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется запланировать их мобилизацию 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.

Оценка количества ("урожая") периферических стволовых клеток крови: оценивая число ПСКК, мобилизованных у больных с помощью препарата Нейпоген, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+-клеток различаются в зависимости от конкретной методологии, и нужно с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях,

проведенных в других лабораториях.

Существует сложная, но стабильная статистическая зависимость между числом введенных в реинфузию CD34+-клеток и скоростью нормализации числа тромбоцитов после высокодозной химиотерапии.

Минимальное количество ПСКК, равное или превышающее 2.0×10^6 CD34+-клеток/кг, приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей. Количество, превосходящее это значение, по-видимому, сопровождается более быстрой нормализацией, количество менее указанного - более медленной нормализацией картины крови.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров

Процедура мобилизации ПСКК не несет непосредственной пользы для здоровых доноров и должна проводиться только в целях аллогенной трансплантации.

Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в медицинском центре, имеющем опыт работы в этой области. Мобилизация ПСКК возможна только при условии соответствия лабораторных параметров, особенно, гематологических показателей донора, критериям выбора, также особое внимание следует обратить на наличие инфекционных заболеваний.

Преходящий лейкоцитоз (лейкоциты более 50×10^9/л) отмечается у 41% здоровых доноров. Преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее100×10^9/л) после назначения филграстима и проведения лейкафереза наблюдается у 35% доноров. Кроме того, отмечено 2 случая тромбоцитопении менее 50×10^9/л после проведения процедуры лейкафереза.

Если требуется проведение более одного лейкафереза, необходимо контролировать количество тромбоцитов перед каждой процедурой афереза, особенно, если число тромбоцитов меньше 100×10^9/л. Проведение лейкафереза не рекомендуется, если число тромбоцитов менее 75×10^9/л, при назначении антикоагулянтов или известных нарушениях гемостаза.

Следует отменить Нейпоген или уменьшить его дозу, если количество лейкоцитов более 70×10^9/л.

У здоровых доноров необходимо регулярно контролировать все показатели анализа крови до их нормализации.

Учитывая единичные случаи разрыва селезенки после назначения Г-КСФ здоровым донорам, рекомендуется контролировать ее размеры (пальпация, ультразвуковое исследование).

Нельзя исключить риск появления клона злокачественных опухолевых клеток. В центре афереза рекомендуется проводить систематический мониторинг отдаленной безопасности применения препарата у здоровых доноров.

Оценка безопасности и эффективности препарата Нейпоген у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет не проводилась.

Особые указания для реципиентов аллогенных ПСКК, полученных с помощью препарата Нейпоген

Применение аллогенного трансплантата ПСКК может ассоциироваться с увеличением риска развития острой или хронической реакции "трансплантат против хозяина" по сравнению с трансплантацией костного мозга.

Нейтропения у ВИЧ-пациентов

При очень быстром положительном ответе на терапию возможно значительное увеличение числа нейтрофилов после введения начальных доз препарата Нейпоген. При лечении препаратом Нейпоген необходимо регулярно проводить развернутый анализ крови (в т.ч. АЧН, число эритроцитов, тромбоцитов) ежедневно в течение первых 2-3 дней, затем 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и каждую неделю или через неделю во время поддерживающей терапии. При проведении поддерживающей терапии 300 мкг/сут по альтернирующей схеме возможны значительные колебания числа нейтрофилов. С учетом колебаний значения АЧН, для определения истинного максимального снижения АЧН (надир) забор крови необходимо проводить перед назначением следующей дозы препарата.

Монотерапия препаратом Нейпоген не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. Из-за возможности применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии со схемами) или их большего количества в составе комбинированной терапии, больной может подвергаться большему риску тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно проводить анализ крови и определять число тромбоцитов и гематокрит.

У больных с инфекционными заболеваниями и инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями (например, комплексом Mycobacterium avium) или с опухолевым поражением костного мозга (лимфома) терапию филграстимом проводят одновременно с терапией, направленной против этих состояний. Эффективность препарата Нейпоген при лечении нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями (остеомиелитом) или опухолевым поражением, не установлена.

Другие особые меры предосторожности

Описаны отдельные случаи разрыва селезенки у здоровых доноров и пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне приема Г-КСФ (филграстима) в некоторых случаях с летальным исходом. Учитывая эти данные, рекомендуется

тщательное наблюдение за размерами селезенки с помощью клинического обследования (пальпация) и инструментальных методов (например, ультразвуковое исследование). Необходимо проводить прицельную диагностику при подозрении на разрыв селезенки или спленомегалию в случае жалоб пациентов или здоровых доноров на боль в верхнем левом квадранте живота или верхней плечевой области.

Согласно литературным данным, наличие серповидно-клеточной анемии и высокого числа лейкоцитов является неблагоприятным прогностическим фактором. У таких пациентов следует регулярно осуществлять анализ крови и учитывать возможность развития спленомегалии и тромбоза сосудов. Описаны случаи серповидно-клеточных кризов на фоне приема филграстима, некоторые – с летальным исходом. Поэтому у пациентов с серповидно-клеточной анемией необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Нейпоген (филграстима), тщательно оценив пользу и возможные риски.

Больным с костной патологией и остеопорозом, получающим непрерывное лечение препаратом Нейпоген в течение более 6 месяцев, показан контроль плотности костного вещества.

Действие препарата Нейпоген у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не известно. Нейпоген увеличивает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных с пониженным содержанием клеток-предшественников (например, подвергшихся интенсивной лучевой терапии или химиотерапии) степень повышения числа нейтрофилов может быть ниже.

Действие препарата Нейпоген на реакцию "трансплантат против хозяина" не установлено.

Нейпоген содержит сорбитол в концентрации 50 мг/мл. Маловероятно, что вследствие монотерапии препаратом Нейпоген в организм поступит достаточное количество сорбитола для развития токсической реакции, однако пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы следует соблюдать осторожность.

При возникновении симптомов, таких как кашель, повышение температуры и диспноэ, в сочетании с рентгенологическими данными в виде наличия легочных инфильтратов и ухудшением легочной функции, можно предполагать развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых. В этом случае терапию препаратом следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

Необходимо избегать энергичного встряхивания.

Перед введением раствор препарата Нейпоген следует осмотреть на присутствие посторонних видимых частиц. Допускается введение раствора только без наличия посторонних видимых частиц.

Флаконы и шприц-тюбики с препаратом Нейпоген предназначены только для однократного использования.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Нейпоген с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено влияния препарата Нейпоген на способность к вождению автотранспорта или работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

Коррекции дозы не требуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми у здоровых добровольцев.

При нарушениях функции печени

Коррекции дозы не требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми у здоровых добровольцев.

Применение в пожилом возрасте

В исследованиях участвовало небольшое количество пожилых пациентов, специальных исследований данной группы больных не проводилось. Специальные рекомендации для больных старческого возраста отсутствуют.

Оценка безопасности и эффективности препарата Нейпоген у здоровых доноров старше 60 лет не проводилась.

Применение в детском возрасте

Возможно применение по показаниям и в рекомендуемых дозах.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Транспортировать при температуре от 2° до 8°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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