Теваграстим



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.

	1 мл	**1 шприц**
филграстим	60 млн. ЕД	30 млн. ЕД

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

0.5 мл - шприцы одноразовые (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые (5) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые (10) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые (1) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые (5) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые (10) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.

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

	1 мл	**1 шприц**
филграстим	60 млн. ЕД	48 млн. ЕД

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

0.8 мл - шприцы одноразовые (1) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы одноразовые (5) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы одноразовые (10) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы одноразовые (1) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы одноразовые (5) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы одноразовые (10) с устройством безопасности иглы - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Стимулятор лейкопоэза. Филграстим - высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Он вырабатывается штаммом Escherichia coli, в геном которой методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека.

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) — гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим, содержащий

рекомбинантный Г-КСФ, 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 филграстим может вызывать незначительное увеличение числа циркулирующих эозинофилов и базофилов.

Филграстим дозозависимо увеличивает число нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной 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. Продолжительность действия при в/в введении может укорачиваться. Филграстим 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 филграстим и цитотоксическую химиотерапию, требуют меньших доз антибиотиков по сравнению с больными, получающими только цитотоксическую химиотерапию.

Лечение филграстимом 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 филграстима как самостоятельно, так и после химиотерапии, мобилизует выход гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток. Аутологичную или аллогенную трансплантацию периферических стволовых клеток крови (ПСКК) проводят после терапии большими дозами цитостатиков, либо вместо трансплантации костного мозга, либо в дополнение к ней. Трансплантация периферических стволовых клеток крови также может назначаться после (высокодозной) миелосупрессивной цитотоксической терапии. Применение периферических стволовых клеток крови, мобилизованных с помощью филграстима, ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает выраженность и продолжительность тромбоцитопении, опасность геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы после миелосупрессивной или миелоаблативной терапии.

Эффективность и безопасность филграстима у взрослых и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, одинаковы.

У детей и взрослых с тяжелой хронической нейтропенией (тяжелой врожденной, периодической, идиопатической нейтропенией) филграстим стабильно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови, снижает частоту инфекционных осложнений.

Назначение филграстима пациентам с ВИЧ-инфекцией позволяет поддержать нормальное содержание нейтрофилов и следовать рекомендованным дозам антиретровирусной и/или другой миелосупрессивной терапии. Признаков увеличения репликации ВИЧ при применении филграстима не отмечено.

Как и другие гемопоэтические факторы роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор стимулирует человеческие эндотелиальные клетки in vitro.

Фармакокинетика

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. V_d составляет 150 мл/кг.

Выведение

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

Длительное назначение филграстима до 28 дней после аутологичной трансплантации костного мозга не приводит к кумуляции и увеличению $T_{1/2}$.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности отмечается увеличение C_{max} и AUC и снижение значений V_d и клиренса по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести.

Показания к применению:

— 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;

— мобилизация периферических стволовых клеток крови, в т.ч. после миелосупрессивной терапии;

— 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;

— 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.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миелома

Противопоказания:

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

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

— одновременное назначение с цитотоксической химио- и лучевой терапией;

— терминальная стадия хронической почечной недостаточности;

— период лактации (грудного вскармливания);

— новорожденный возраст (до 28 дней жизни);

— повышенная чувствительность к филграстиму или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать при беременности, злокачественных и предопухолевых заболеваниях миелоидного характера (в т.ч. остром миелолейкозе), серповидно-клеточной анемии, в комбинации с высокодозной химиотерапией, наследственной непереносимости фруктозы.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят ежедневно п/к или в виде коротких в/в инфузий (30-минутных) на 5% растворе декстрозы до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет ожидаемый минимум (надир) и не вернется в диапазон нормальных значений. Выбор пути введения зависит от конкретной клинической ситуации. Предпочтителен п/к путь введения. При необходимости в/в введения требуемое количество препарата вводится из шприца во флакон или пластиковый контейнер с 5% раствором декстрозы, затем производится 30-минутная инфузия разведенного препарата. Шприцы с препаратом Теваграстим предназначены только для однократного использования.

Правила разведения

Препарат Теваграстим разводят только 5% раствором декстрозы, нельзя разводить 0.9% раствором натрия хлорида. Разведенный препарат может адсорбироваться стеклом и пластмассами. Если препарат разводится до концентрации менее 15 мкг/мл (менее 1.5 млн.МЕ/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 Теваграстим менее 300 мкг (менее 30 млн.МЕ) следует вводить с добавлением 0.2 мл 20% раствора альбумина человека. Нельзя разводить Теваграстим до конечной концентрации менее 2 мкг/мл (менее 0.2 млн.МЕ/мл).

Готовый раствор препарата Теваграстим должен храниться при температуре от 2° до 8°С не более суток.

Стандартные схемы цитотоксической химиотерапии

Вводят в дозе 5 мкг (0.5 млн.МЕ)/кг 1 раз/сут ежедневно п/к или в/в в виде коротких инфузий (30-минутных) на 5% растворе декстрозы. Первую дозу препарата вводят не ранее, чем через 24 ч после окончания курса цитотоксической химиотерапии. При необходимости продолжительность курса терапии может составить до 14 дней, в зависимости от тяжести заболевания и выраженности нейтропении. После индукционной и консолидирующей терапии острого миелолейкоза продолжительность применения препарата Теваграстим 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 Теваграстим. Для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию препаратом Теваграстим до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет ожидаемый минимум и не достигнет нормальных значений.

Не рекомендуется отменять препарат Теваграстим преждевременно, до перехода числа нейтрофилов через ожидаемый минимум. Лечение нужно прекратить, если АЧН после надира достигло 1.0×10^9/л.

После миелоаблативной химиотерапии с последующей пересадкой костного мозга

Вводят п/к или в/в в виде инфузии в 20 мл 5% раствора декстрозы. Начальная доза 10 мкг (1.0 млн.МЕ)/кг в/в капельно в течение 30 мин или 24 ч или же путем непрерывной п/к инфузии в течение 24 ч. Первую дозу препарата Теваграстим 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. После максимального снижения числа нейтрофилов (надир), суточную дозу корректируют в зависимости от динамики их числа. Если содержание нейтрофилов в периферической крови превышает 10×10^9/л в течение трех дней подряд, дозу препарата Теваграстим уменьшают до 5.0 мкг (0.5 млн.МЕ)/кг; затем, если АЧН превышает 1.0×10^9/л в течение трех дней подряд, препарат Теваграстим отменяют. Если в период лечения АЧН снижается менее 1.0×10^9/л, дозу препарата Теваграстим увеличивают вновь, в соответствии с вышеприведенной схемой.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) после миелосупрессивной терапии с последующей аутологичной трансфузией ПСКК с (или без) трансплантацией костного мозга или у пациентов с миелоаблативной терапией с последующей трансфузией ПСКК

Вводят в дозе 10 мкг (1.0 млн.МЕ)/кг путем п/к инъекции 1 раз/сут или непрерывной 24-часовой п/к инфузии в течение 6 дней подряд, при этом обычно достаточно двух процедур лейкафереза подряд на 5-й, 6-й дни. В отдельных случаях возможно проведение дополнительного лейкафереза. Назначение препарата Теваграстим необходимо продолжить до последнего лейкафереза.

Мобилизация ПСКК после миелосупрессивной терапии

Вводят в дозе 5 мкг (0.5 млн.МЕ)/кг 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 абсолютное число нейтрофилов поднимается с менее 0.5×10^9/л до более 5.0×10^9/л. Пациентам, не получавшим интенсивной химиотерапии, бывает достаточно одного лейкафереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные лейкаферезы.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации

Вводят в дозе 10 мкг (1.0 млн.ЕД)/кг/сут п/к, в течение 4-5 дней. Лейкаферез проводят с 5-го дня и при необходимости до 6-го дня с целью получить CD34+ клетки в количестве не менее 4×10^6 клеток/кг массы тела реципиента. Эффективность и безопасность применения препарата Теваграстим у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет не исследовались.

Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН)

Вводят ежедневно п/к, однократно или разделив на несколько введений. При *врожденной нейтропении* начальная доза 12 мкг (1.2 млн.МЕ)/кг/сут, при *идиопатической или периодической нейтропении* - по 5 мкг (0.5 млн.МЕ)/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 нейтрофилов. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от реакции пациента на терапию. Впоследствии каждые 1-2 недели можно производить коррекцию дозы для поддержания числа нейтрофилов в диапазоне $1.5\text{-}10\times10^9$/л.

У пациентов с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. У 97% пациентов, положительно отреагировавших на лечение, полный терапевтический эффект наблюдается при назначении доз филграстима до 24 мкг/кг/сут. Суточная доза препарата Теваграстим не должна превышать 24 мкг/кг.

Нейтропения при ВИЧ-инфекции

Начальная доза 1-4 мкг (0.1-0.4 млн.МЕ)/кг/сут однократно п/к до нормализации числа нейтрофилов (не менее 2×10^9/л). Нормализация числа нейтрофилов обычно наступает через 2 дня. После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза 300 мкг/сут 2-3 раза в неделю по альтернирующей схеме (через день). В дальнейшем может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительная терапия препаратом Теваграстим для поддержания числа нейтрофилов более 2.0×10^9/л.

Дозирование в особых клинических случаях

Для **пациентов пожилого возраста** специальные рекомендации по дозированию отсутствуют.

У **детей** с тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями профиль безопасности филграстима не отличался от такового у взрослых. Рекомендации по дозированию для детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную или цитотоксическую химиотерапию.

Коррекции дозы филграстима не требуется у **пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью**, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели сходны с таковыми у здоровых добровольцев.

Побочное действие:

Общие расстройства и реакции в месте введения: головная боль, утомляемость, реакции в месте инъекции (менее чем у 2% больных с ТХН).

Со стороны костно-мышечной системы: боли в костях и мышцах (часто - слабые или умеренные, нечасто - сильные, которые в большинстве случаев купируются обычными анальгетиками), артралгии, остеопороз, острый подагрический артрит, обострение ревматоидного артрита.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, запор, анорексия, гепатомегалия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - преходящая артериальная гипотензия, не требующая медикаментозной коррекции, кожный васкулит (при длительной терапии у 2% больных с ТХН), аритмии (связь с приемом филграстима не установлена), сосудистые нарушения (вено-окклюзионная болезнь, связь с приемом филграстима не установлена).

Со стороны дыхательной системы: боль в горле, инфильтраты в легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, возможно с неблагоприятным прогнозом (после химиотерапии).

Дерматологические реакции: часто - алопеция, кожная сыпь, боль в месте инъекций; редко - синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, связь с приемом филграстима не установлена).

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: нечасто - спленомегалия, боль в верхнем левом квадранте живота; редко - тромбоз сосудов; очень редко - разрыв селезенки, тромбоцитопения, анемия и носовое кровотечение (при длительном назначении), миелодиспластический синдром и лейкоз (у 3% пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией (синдром Костманна). У менее 5% больных, получавших филграстим в дозах выше 3 мкг (0.3 млн. МЕ)/кг/сут, наблюдался гиперлейкоцитоз (увеличение числа лейкоцитов свыше 100×10^9/л). Побочные явления, непосредственно связанные с индуцированным филграстимом гиперлейкоцитозом, не описаны.

Со стороны мочеполовой системы: протеинурия, гематурия, слабая или умеренная дизурия.

Аллергические реакции: редко - сыпь, крапивница, ангионевротический отек. Больше половины реакций гиперчувствительности связаны с введением первой дозы, чаще после в/в применения препарата. Иногда возобновление лечения сопровождается рецидивом симптомов.

Со стороны лабораторных показателей: обратимое, дозозависимое (обычно слабое или умеренное) повышение активности ЛДГ, ЩФ, и ГГТ, гиперурикемия, преходящая гипогликемия после еды; очень редко - протеинурия, гематурия.

Передозировка:

Случаи передозировки филграстима не отмечены. 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:

Безопасность филграстима для беременных женщин не установлена. Возможно прохождение филграстима через плацентарный барьер у женщин. При назначении филграстима беременным следует соотнести ожидаемый терапевтический эффект с возможным риском для плода.

Нет данных о проникновении филграстима в грудное молоко. Применять филграстим в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Эффективность и безопасность введения филграстима в один день с цитотоксическими химиопрепаратами не установлены. В связи с высокой чувствительностью активно пролиферирующих миелоидных клеток к противоопухолевым цитотоксическим препаратам назначать филграстим за 24 ч до или после введения этих препаратов не рекомендуется.

Фторурацил усиливает тяжесть нейтропении при одновременном назначении с филграстимом. Возможное взаимодействие с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами неизвестно.

Учитывая, что литий стимулирует высвобождение нейтрофилов, возможно усиление действия филграстима при

комбинированном назначении, но такие исследования не проводились.

Филграстим фармацевтически не совместим с 0.9% раствором натрия хлорида. При применении филграстима для мобилизации кроветворных стволовых клеток после химиотерапии следует учитывать, что при назначении в течение длительного времени таких цитостатиков, как мелфалан, кармустин и карбоплатин, эффективность мобилизации может быть снижена.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Теваграстим 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.

Шприц, в котором находится раствор, может быть оборудован дополнительным устройством безопасности иглы или быть без него. Дополнительное предохранительное устройство предназначено для предотвращения травм и уколов уже использованными шприцами (иглами) и не требует никаких специальных мер предосторожности. Для введения раствора необходимо медленно и равномерно надавить на поршень шприца. Давление на поршень сохраняют до момента введения рекомендуемой дозы и удаления шприца от места инъекции. Использованные шприцы утилизируют в соответствии с инструкциями медицинского учреждения или врача. Шприцы без предохранительного устройства перед утилизацией помещают в контейнер из прочного материала.

Рост злокачественных клеток

При миелодиспластическом синдроме (МДС) и хроническом миелолейкозе эффективность и безопасность применения филграстима не установлены. Пациентам с вышеперечисленными заболеваниями, а также с предопухолевыми поражениями миелоидного ростка кроветворения, применение филграстима не показано. Особое внимание следует обращать на дифференциальный диагноз между бластным кризом хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом. Г-КСФ человека может стимулировать рост миелоидных клеток in vitro. Аналогичные эффекты могут наблюдаться in vitro и в отношении некоторых немиелоидных клеток.

Больные с ТХН

Особую осторожность следует проявлять при диагностике ТХН, чтобы дифференцировать ее от других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. У 3% пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией (синдром Костманна), получавших филграстим, наблюдался МДС и лейкоз. МДС и лейкоз - естественные осложнения этого заболевания; но их связь с лечением филграстимом не установлена. Примерно у 12% пациентов с исходно нормальной цитогенетикой при повторном обследовании обнаруживались аномалии, в т.ч. моносомия 7. Если у пациента с тяжелой врожденной нейтропенией (синдром Костманна) появляются цитогенетические нарушения, а также при развитии МДС или лейкоза, филграстим следует отменить. Пока еще не ясно, предрасполагает ли длительное лечение филграстимом пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией (синдром Костманна) к развитию цитогенетических аномалий, МДС и лейкоза. Однако, таким пациентам рекомендуется через регулярные промежутки времени (приблизительно каждые 12 мес) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга. Цитогенетические нарушения, лейкоз и остеопороз были обнаружены при длительном применении филграстима (более 5 лет) у 9.1% пациентов с ТХН. Связь их с приемом препарата не выяснена.

Больные, получающие цитотоксическую химиотерапию

У небольшого числа пациентов (менее 5%), получавших филграстим в дозах выше 3 мкг (0.3 млн.МЕ)/кг/сут, наблюдался гиперлейкоцитоз (увеличение числа лейкоцитов свыше 100×10%). Побочные явления, непосредственно связанные с индуцированным филграстимом гиперлейкоцитозом, не описаны. Однако, учитывая возможный риск, связанный с гиперлейкоцитозом, во время лечения филграстимом следует регулярно определять число лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого минимума оно превысит 50×10^9/л, филграстим следует немедленно отменить. В случае применения филграстима для мобилизации кроветворных стволовых клеток, препарат необходимо отменить, когда число лейкоцитов превысит 70×10^9/л.

Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, поскольку повышенные дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая кожные реакции и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем.

Монотерапия филграстимом не предотвращает развитие тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Из-за возможности применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии со схемами), пациент может подвергаться большему риску развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно дважды в неделю проводить анализ крови, определять число тромбоцитов и гематокрит в процессе применения филграстима после химиотерапии. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, способных вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Необходимо тщательно контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения филграстимом. При ТХН в течение первых недель начальной терапии клинический анализ крови и количество

тромбоцитов определяют 2 раза в неделю, при стабильном состоянии пациента - 1 раз в месяц. Если у пациента развивается тромбоцитопения (число тромбоцитов стабильно ниже 100×10^9/л), следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие тщательного контроля, в т.ч. анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников. Следует исключить такие причины преходящей нейтропении, как вирусные инфекции.

Увеличение селезенки является прямым следствием лечения филграстимом. Во время клинических исследований у 31% больных с ТХН при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение объема селезенки выявляется вскоре после начала лечения и имеет тенденцию к стабилизации. Уменьшение дозы замедляет или останавливает увеличение размера селезенки; у 3% пациентов может потребоваться спленэктомия. Размеры селезенки нужно контролировать регулярно путем пальпации. У небольшого числа пациентов наблюдались гематурия и протеинурия. Для контроля этих показателей следует регулярно делать анализ мочи.

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

Пациенты, проходящие мобилизацию ПСКК

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

Сравнение двух рекомендуемых методов мобилизации (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте пациентов не проводилось. Выбор метода мобилизации следует производить в зависимости от общих целей лечения данного пациента.

У пациентов, которым в прошлом проводилась активная миелосупрессивная терапия, может не происходить достаточного увеличения ПСКК до рекомендуемого минимального уровня (не менее 2.0×10^6 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. Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется запланировать их мобилизацию на ранней стадии курса лечения. Если в результате мобилизации не удалось получить достаточное количество ПСКК, то следует рассмотреть альтернативные виды лечения, не требующие использования клеток-предшественников.

Оценивая число ПСКК, мобилизованных у пациентов с помощью филграстима, 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 CD34+-клеток и скоростью нормализации числа тромбоцитов после высокодозной химиотерапии.

Минимальное количество ПСКК, равное или превышающее 2×10^6 CD34+-клеток/кг, приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей. Количество ПСКК, превосходящее это значение, по-видимому, сопровождается более быстрой нормализацией, количество ПСКК, менее указанного значения, сопровождается более медленной нормализацией картины крови.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров

Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в центре, имеющем опыт работы в этой области. Мобилизация ПСКК возможна только при условии соответствия лабораторных параметров, особенно, гематологических показателей донора, критериям выбора. Преходящий лейкоцитоз (лейкоциты более 50×10^9/л) отмечается у 41% здоровых доноров, более 75×10^9/л - у 2% здоровых доноров. Преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100×10^9/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 количество тромбоцитов меньше 100×10^9/л. Проведение лейкафереза не рекомендуется, если количество тромбоцитов менее 75×10^9/л, при назначении антикоагулянтов или известных нарушениях гемостаза. Филграстим должен быть отменен или его доза должна быть снижена, 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, УЗИ).

Продолжается длительное наблюдение безопасности применения филграстима у здоровых доноров. Нет данных о случаях нарушения гемопоэза у здоровых доноров вплоть до 4-х лет после назначения филграстима. Однако в центре афереза рекомендуется проводить систематический мониторинг длительной безопасности применения филграстима у здоровых доноров.

При аллогенной трансплантации ПСКК риск развития острой или хронической реакции "трансплантат против хозяина" выше, чем при аллогенной трансплантации костного мозга.

Нейтропения у ВИЧ-пациентов

При лечении филграстимом необходимо регулярно проводить развернутый анализ крови (абсолютное число нейтрофилов (АЧН), эритроцитов, тромбоцитов и т.д.) ежедневно в течение первых нескольких дней, затем 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и каждую неделю или через неделю во время поддерживающей терапии. С учетом колебаний значения АЧН, для определения истинного максимального снижения АЧН (надир) забор крови необходимо проводить перед назначением следующей дозы препарата. 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.

Другие особые меры предосторожности

У пациентов с серповидно-клеточной анемией необходимо регулярно осуществлять анализ крови и учитывать возможность развития спленомегалии и тромбоза сосудов.

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

Действие филграстима у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не известно. Филграстим 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.

При возникновении респираторного дистресс-синдрома взрослых терапию препаратом следует отменить и назначить соответствующее лечение.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено влияния филграстима на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

При нарушениях функции почек

Коррекции дозы филграстима не требуется у **пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью**, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели сходны с таковыми у здоровых добровольцев.

Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности препарат противопоказан.

При нарушениях функции печени

Коррекции дозы филграстима не требуется у **пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью**, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели сходны с таковыми у здоровых добровольцев.

Применение в пожилом возрасте

Для **пациентов пожилого возраста** специальные рекомендации по дозированию отсутствуют.

Применение в детском возрасте

У **детей** с тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями профиль безопасности филграстима не отличался от такового у взрослых. Рекомендации по дозированию для детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную или цитотоксическую химиотерапию.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности - 2.5 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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