Зарсио



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 бесцветный или желтоватого цвета, прозрачный.

	1 шприц (0.5 мл)
филграстим	30 000 000 ЕД (300 мкг)
"-	48 000 000 ЕД (480 мкг)

Вспомогательные вещества: глутаминовая кислота - 0.736 мг, сорбитол - 25 мг, полисорбат 80 - 0.02 мг, натрия гидроксид - q.s. до pH, вода д/и - до 0.5 мл.

0.5 мл - шприцы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (1) - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Филграстим - высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот, или рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (р-ч Г-КСФ). Он вырабатывается штаммом K12 Escherichia coli, в геном которой методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека.

Человеческий Г-КСФ регулирует продукцию и высвобождение нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь. Применение филграстима сопровождается значительным увеличением числа нейтрофилов в сосудистом русле в течение 24 ч, а также небольшим увеличением числа моноцитов. В отдельных случаях также отмечается увеличение числа эозинофилов и базофилов, однако у части пациентов эозинофилия и базофилия может присутствовать до начала лечения. Увеличение числа нейтрофилов при применении филграстима в диапазоне рекомендованных доз носит дозозависимый характер. Высвобождающиеся нейтрофилы обладают нормальной или повышенной функциональной активностью, что подтверждается при проведении тестов хемотаксиса и фагоцитоза. По окончании терапии число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальному значению в течение последующих 1-7 дней. Так же, как и другие факторы стимуляции гемопоэза, в исследованиях in vitro показано, что Г-КСФ обладает способностью стимулировать клетки эндотелия, поскольку они имеют специфические рецепторы к Г-КСФ. В то же время установлено, что Г-КСФ является индуктором ангиогенеза эндотелиальных клеток сосудов и ускоряет транспорт нейтрофилов через эндотелий сосудов.

Применение филграстима у больных, получающих цитотоксические лекарственные препараты, сопровождается значительным снижением частоты, выраженности и продолжительности нейтропении и фебрильной нейтропении и позволяет применять антибиотики в более низких дозах по сравнению с больными, получающими только цитотоксическую химиотерапию. Снижает необходимость и длительность стационарного лечения у больных после индукционной химиотерапии миелолейкоза или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга. Частота случаев повышения температуры тела не снижалась у больных после миелоаблативной терапии с последующей трансплатацией костного мозга.

Применение препарата Зарсио как в монотерапии, 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 ПСКК так же может назначаться после (высокодозной) миелосупрессивной цитотоксической терапии. Применение ПСКК, мобилизованных с помощью препарата Зарсио, ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает выраженность и продолжительность тромбоцитопении, снижает риск геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы после миелосупрессивной или миелоаблативной терапии.

Применение препарата Зарсио у детей и взрослых с тяжелой врожденной нейтропенией (периодической, идиопатической) стимулирует устойчивое увеличение числа активных нейтрофилов в периферической крови и снижение частоты инфекционных и других осложнений.

Применение препарата Зарсио у больных ВИЧ инфекцией поддерживает число нейтрофилов в пределах нормальных значений, что позволяет соблюдать необходимый режим дозирования антиретровирусных препаратов и средств миелосупрессивной терапии. Признаков увеличения репликации ВИЧ при применении препарата Зарсио не отмечено.

Фармакокинетика

Распределение

V_d в системном кровотоке около - 150 мл/кг. При п/к и в/в введении в рекомендованных дозах концентрация филграстима в плазме крови сохраняется выше 10 нг/мл в течение 8-16 ч. Отмечена прямая линейная зависимость между введенной дозой филграстима и его концентрацией в плазме крови.

Выведение

Выведение филграстима не имеет линейной зависимости, скорость выведения препарата снижается при увеличении дозы препарата. Основной путь выведения филграстима осуществляется с участием нейтрофилов, при этом клиренс увеличивается при более высоких дозах препарата. Скорость выведения филграстима повышается при повторном применении препарата до тех пор, пока растет число нейтрофилов. $T_{1/2}$ филграстима после однократного п/к введения составляет от 2.7 ч. (1 млн. ЕД/кг, 10 мкг/кг) до 5.7 ч. (0.25 млн. ЕД/кг, 2.5 мкг/кг) и через 7 дней применения составляет 8.5-14 ч, соответственно.

Длительная терапия филграстимом более 28 дней у больных после аутологичной трансплантации костного мозга не сопровождалась кумуляцией препарата, и имела сопоставимые значения $T_{1/2}$.

Показания к применению:

— сокращение продолжительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластических синдромов), а также сокращение продолжительности нейтропении у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, что считается фактором повышенного риска длительной тяжелой нейтропении. Эффективность и безопасность филграстима сопоставимы при проведении цитотоксической химиотерапии у детей и взрослых;

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

— наследственная периодическая или идиопатическая нейтропения у взрослых и детей с абсолютным числом нейтрофилов 0.5×10^9/л и менее, при указании в анамнезе на тяжелые рецидивирующие инфекции, длительное лечение филграстимом показано для увеличения числа нейтрофилов и для снижения частоты и продолжительности нежелательных эффектов, связанных с инфекционными осложнениями;

— профилактика бактериальных инфекций и лечение стойкой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов равное 1×10^9/л и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции при неэффективности других способов лечения.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миелома

Противопоказания:

— наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол);

— тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения;

— препарат не должен быть использован с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных;

— одновременная лучевая или химиотерапия;

— терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН);

— период новорожденности.

— повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе;

— повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для в/в инфузий.

С *осторожностью*

Миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз, вторичный острый миелобластный лейкоз (у пациентов в возрасте до 55 лет, без цитогенетических аномалий), превышение надира (числа лейкоцитов в анализе крови >50 × 10^9/л, для мобилизации ПСКК - >70 × 10^9/л), у пациентов, которые получают высокие дозы препаратов химиотерапии по поводу злокачественных новообразований (риск усиления токсических эффектов), одновременное применение однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов (риск тяжелой тромбоцитопении и анемии), у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников (менее 2 × 10^6 CD34+ клеток/кг - применение недостаточно изучено), тромбоцитопения (с числом тромбоцитов в анализе крови менее 100 000/$мм^3$), спленомегалия (риск разрыва селезенки), инфильтративное поражение легких (риск развития/прогрессирования инфильтративной пневмонии), серповидноклеточная болезнь, нейтропения, обусловленная поражением костного мозга инфекционного генеза или опухолевыми новообразованиями (лимфома) (эффективность монотерапии не установлена).

Способ применения и дозы:

Терапия препаратом Зарсио может проводиться при взаимодействии с врачами онкологического центра, которые имеют опыт применения препарата, содержащего гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), а также опыт лечения больных с гематологическими заболеваниями, в лечебном учреждении, где имеется необходимое диагностическое оборудование.

Процедуры мобилизации и афереза должны проводиться при взаимодействии со специалистами центра онкологии-гематологии, имеющими надлежащий опыт работы в данной области и возможность необходимого мониторинга клеток-предшественников гемопоэза.

Препарат Зарсио выпускается в следующих дозах: 30 млн. ЕД/0.5 мл (0.3 мг) и 48 млн. ЕД/0.5 мл (0.48 мг).

Цитотоксическая химиотерапия

Рекомендуемая суточная доза препарата Зарсио составляет 0.5 млн. ЕД/кг (0.005 мг/кг) массы тела.

Первую дозу препарата следует вводить не ранее, чем через 24 ч после курса цитотоксической химиотерапии.

Препарат Зарсио вводят ежедневно до тех пор, пока общее число нейтрофилов в клиническом анализе крови не превысит ожидаемый надир и не достигнет нормальных значений. После химиотерапии по поводу солидных опухолей, лимфом и лимфолейкоза продолжительность лечения до достижения указанных значений составляет до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза сроки лечения могут быть значительно увеличены (до 38 дней) и определяются в зависимости от вида, дозы и схемы применявшейся цитотоксической химиотерапии.

У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее увеличение числа нейтрофилов обычно наблюдается через 1-2 дня после начала лечения препаратом Зарсио. Тем не менее, для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию препаратом Зарсио до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый надир и не достигнет нормальных значений. Не рекомендуется преждевременно отменять лечение препаратом до перехода числа нейтрофилов через надир.

Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга: рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио - 1 млн. ЕД /кг (0.01 мг) массы тела/сут.

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

Корректировка дозы: после максимального снижения числа нейтрофилов (надира) суточную дозу препарата Зарсио необходимо скорректировать в зависимости от изменения числа нейтрофилов следующим образом.

Таблица 1. Подбор дозы препарата Зарсио в ответ на достижение надира

Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Корректировка дозы препарата Зарсио
АЧН > 1 $\times 10^9$/л в течение 3 дней подряд	Снижение дозы до 0.5 млн. ЕД/кг (0.005 мг/кг) массы тела/сут
АЧН > 1 $\times 10^9$/л в течение последующих 3 дней подряд	Отмена препарата
Если во время лечения АЧН снижается до <1 $\times 10^9$/л, дозу препарата Зарсио вновь увеличивают в соответствии с вышеприведенной схемой	

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК)

Больные, получающие миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК

Для мобилизации ПСКК при применении препарата Зарсио в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 1 млн. ЕД/кг (0.01 мг/кг) массы тела/сут в течение 5-7 дней подряд. Проводят 1-2 сеанса лейкафереза на 5-й и 6-й день. В некоторых случаях дополнительно проводят 1 сеанс лейкафереза. Не следует менять дозу препарата Зарсио до завершающего лейкафереза.

Для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии рекомендуемая доза препарата Зарсио составляет 0.5 млн. ЕД/кг (0.005 мг/кг) массы тела в сутки ежедневно, начиная с первого дня после завершения курса химиотерапии и до тех пор, пока количество нейтрофилов не перейдет ожидаемый надир и не достигнет нормы. Лейкаферез следует проводить в течение периода возрастания АЧН с <0.5 $\times 10^9$/л до >5 $\times$ 10^9/л. Больным, не получавшим интенсивной химиотерапии, проводят 1 сеанс лейкафереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные сеансы лейкафереза.

Здоровые доноры перед аллогенной трансплантацией ПСКК

Для мобилизации ПСКК перед аллогенной трансплантацией ПСКК у здоровых доноров рекомендуемая доза препарата Зарсио составляет 1 млн. ЕД/кг (0.01 мг/кг) массы тела в сутки п/к в течение 4-5 дней подряд. Лейкаферез проводят с 5-го дня и при необходимости продолжают до 6-го дня с целью получения 4 $\times$ 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела реципиента.

Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН)

Врожденная нейтропения

Рекомендуемая начальная доза 1.2 млн. ЕД/кг (0.012 мг/кг) массы тела/сут однократно или дробными дозами.

Идиопатическая и периодическая нейтропения

Рекомендуемая начальная доза 0.5 млн. ЕД/кг (0.005 мг/кг) массы тела/сут однократно или дробными дозами.

Подбор дозы препарата

Препарат Зарсио вводят ежедневно до достижения и стабильного превышения показателя количества нейтрофилов 1.5 $\times$ 10^9. 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 эффективности терапии. Впоследствии каждые 1-2 недели проводят индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофилов в диапазоне от 1.5 $\times$ 10^9 до 10 $\times$ 10^9. 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/сут. Суточная доза Зарсио не должна превышать 24 мкг/кг.

ВИЧ-инфекция

Восстановление числа нейтрофилов

Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио - 0.1 млн. ЕД/кг (0.001 мг/кг) массы тела/сут с увеличением дозы максимально до 0.4 млн. ЕД/кг (0.004 мг/кг) массы тела до нормализации числа нейтрофилов (АЧН > 2 $\times$ 10^9). Нормализация числа нейтрофилов обычно наступает через 2 дня. В редких случаях (<10% пациентов) для восстановления числа нейтрофилов доза препарата может быть увеличена до 1 млн. ЕД/кг (0.01 мг/кг) массы тела/сут.

Поддержание нормального числа нейтрофилов

После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза 0.3 мг/сут 2-3 раза в неделю по альтернирующей схеме (через день). Впоследствии может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительное назначение препарата для поддержания среднего числа нейтрофилов > 2 $\times$ 10^9/л.

Особые категории больных

Больные с нарушениями функции почек/печени

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

Дети с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) и злокачественными новообразованиями

При применении в детской практике у больных с ТХН и онкологическими заболеваниями профиль безопасности Зарсио не отличался от такового у взрослых. Рекомендации по дозированию для больных детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Пожилые пациенты

В связи с ограниченным числом больных пожилого возраста в клинических исследованиях, особые рекомендации по применению препарата Зарсио у больных пожилого возраста отсутствуют. Дополнительных исследований у данной категории больных не проводилось.

Способ введения

Цитотоксическая химиотерапия

Препарат Зарсио применяют в виде п/к инъекций или в/в инфузий в течение 30 мин 1 раз/сут. Дополнительные указания по разведению препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для в/в введения приведены в разделе "Особые указания". В большинстве случаев предпочтителен п/к путь введения. При внутривенном введении однократной дозы продолжительность эффекта препарата может сокращаться. Клиническая значимость этих данных в отношении применения многократных доз препарата не установлена. Выбор способа введения зависит от особенностей конкретной клинической ситуации и определяется для каждого больного индивидуально.

Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

Препарат Зарсио разводят в 20 мл 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы и применяют в виде короткой в/в инфузий в течение 30 мин, либо длительной п/к или в/в инфузий в течение 24 ч. Дополнительные указания по разведению препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для в/в инфузий приведены в разделе "Особые указания".

Мобилизация ПСКК.

Для мобилизации ПСКК пациентам, которым проводят миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК, препарат Зарсио может также вводится в виде длительной п/к инфузий в течение 24 ч. Перед инфузией препарат разводят в 20 мл 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы. Дополнительные указания по разведению препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для инфузий приведены в разделе "Особые указания".

ТХП/ВИЧ-инфекция

Начальная доза 0.1-0.4 млн. ЕД (0.001-0.004 мг/кг) однократно п/к до нормализации числа нейтрофилов (обычно в течение 2 дней). После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза - 30 млн. ЕД (0.3 мг)/сут через день. В дальнейшем может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительная терапия препаратом Зарсио для поддержания числа нейтрофилов > 2 ×10%.

Побочное действие:

Представленные ниже побочные эффекты распределены в соответствии с классификацией органов и систем и по частоте встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10 000 - <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: очень редко (у пациентов) и нечасто (у доноров перед мобилизацией ПСКК) - реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку и снижение АД.

Со стороны органов кроветворения: очень часто - анемия, спленомегалия (прогрессирующая в ряде случаев), у доноров перед мобилизацией ПСКК - лейкоцитоз (> 50 × 10^9/л) и транзиторная тромбоцитопения (< 100 × 10^9/л) - как следствие фармакологического действия филграстима; часто - тромбоцитопения, спленомегалия (бессимптомная, у доноров и пациентов); нечасто - нарушения функции селезенки; очень редко - разрыв селезенки.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - транзиторное снижение АД; редко - сосудистые нарушения, в т.ч. вено-окклюзионная болезнь и увеличение ОЦК.

Со стороны органов дыхания: очень часто - носовое кровотечение; очень редко - отек легких, интерстициальная пневмония, инфильтраты в легких; у доноров - кровохарканье, легочное кровотечение, одышка, гипоксемия.

Со стороны кожи и ее придатков: часто - васкулит (при длительном применении), алопеция, сыпь; очень редко - синдром Свита (острый фебрильный дерматоз, связь с приемом филграстима не установлена).

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - боли в костях, суставах и мышцах (слабые или умеренные, у доноров - транзиторные); часто - боли в костях, суставах и мышцах (тяжелые), остеопороз, артралгия; нечасто у доноров и очень редко у пациентов - обострение ревматоидного артрита.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, гепатомегалия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - гематурия, протеинурия; очень редко - дизурия.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто у пациентов и часто у доноров - обратимое, дозозависимое, слабое или умеренное повышение активности ЩФ, ЛДГ, у пациентов - ГГТ, гиперурикемия, снижение концентрации глюкозы в крови (умеренное, обратимое); нечасто у доноров - обратимое, слабое повышение активности АСТ и мочевой кислоты.

Прочие: часто - боль в месте инъекции, повышенная утомляемость, реакции в месте инъекции (менее чем у 2% больных с ТХН).

Передозировка:

Симптомы передозировки филграстима не установлены.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении филграстима при беременности ограничены. Имеются указания, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер. В исследованиях на животных применение филграстима не сопровождалось тератогенным воздействием. Отмечена повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития плода не отмечалось.

При назначении филграстима беременным следует внимательно оценивать соотношение польза-риск, сопоставив ожидаемый терапевтический эффект для матери с возможным риском для плода.

Не установлено, проникает ли филграстим в грудное молоко. Поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Безопасность и эффективность введения препарата Зарсио в тот же день, что и миелосупрессивных цитотоксических химиопрепаратов, не установлены. Ввиду чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии, назначать препарат Зарсио в интервале за 24 ч до или после введения этих препаратов не рекомендуется.

При одновременном назначении препарата Зарсио 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 Зарсио при комбинированном назначении, но такие исследования не проводились.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Зарсио 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.

Цитотоксическая химиотерапия

Рост злокачественных клеток

В связи с тем, что Г-КСФ может стимулировать рост миелоидных клеток in vitro, рекомендуется учитывать следующую информацию.

Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио у больных с миелодистпластическим синдромом (МДС) и хроническим миелолейкозом не установлены. Поэтому при указанных заболеваниях применение препарата Зарсио не показано. Особое внимание необходимо при проведении дифференциального диагноза между бласт-трансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

Поскольку данные о безопасности и эффективности препарата Зарсио для больных с вторичным острым миелоцитарным лейкозом (ОМЛ) ограничены, препарат Зарсио следует назначать с осторожностью.

Безопасность и эффективность препарата Зарсио, впервые назначенного больным с ОМЛ в возрасте до 55 лет без цитогенетических аномалий [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)], не установлены.

Лейкоцитоз

Количество лейкоцитов в крови достигает или превышает 100×10^9/л менее чем у 5% больных, получавших суточную дозу препарата Зарсио более 0.3 млн. ЕД/кг (0.0003 мг/кг) массы тела. Нет сведений о каких-либо побочных эффектах, непосредственно обусловленных развитием лейкоцитоза такой степени тяжести. Однако учитывая возможный риск, связанный с тяжелым лейкоцитозом, во время лечения препарата Зарсио необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превысит 50×10^9/л после достижения ожидаемого надира, следует немедленно отменить препарат. Если препарат Зарсио применяется для мобилизации ПСКК, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $>70 \times 10^9$/л.

Риск, связанный с повышением дозы проводимой химиотерапии

Следует соблюдать особую осторожность при лечении больных со злокачественными новообразованиями, которые получают высокие дозы препаратов химиотерапии, поскольку значимый дополнительный эффект применения высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, нервную систему и кожу (см. инструкции по медицинскому применению применяемых химиотерапевтических препаратов).

Монотерапия препаратом Зарсио не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. В случае применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии с назначенными схемами) риск тяжелой тромбоцитопении и анемии возрастает. Рекомендуется регулярно контролировать такие показатели клинического анализа крови, как гематокрит и число тромбоцитов. Особую осторожность следует соблюдать при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать тяжелую тромбоцитопению.

При применении препарата Зарсио для мобилизации ПСКК было выявлено уменьшение степени тяжести и продолжительности тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапией.

Другие меры предосторожности

Эффективность препарата Зарсио у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучена. Препарат Зарсио повышает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных со снижением числа клеток-предшественников (например, в результате лечения интенсивной лучевой терапией или химиотерапией, либо вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками) количество образующихся нейтрофилов может быть ниже. Имеются данные о развитии реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) и летальных исходах у больных, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК)

Предшествующее лечение цитотоксическими средствами

У больных, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, на фоне применения препарата Зарсио для мобилизации ПСКК может не происходить увеличения числа ПСКК, достаточного до рекомендуемого минимального уровня ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг) или повышения скорости восстановления тромбоцитов.

Некоторые цитотоксические средства обладают особой токсичностью в отношении клеток-предшественников гемопоэза и могут оказывать отрицательное воздействие на их мобилизацию. Длительное применение таких препаратов как мелфалан, карбоплатин или кармустин перед мобилизацией клеток-предшественников может привести к ухудшению результатов. Однако одновременное применение мелфалана, карбоплатина или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации ПСКК.

Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения больного. Особое внимание следует обратить на число клеток-предшественников, активированных у таких больных до применения препаратов химиотерапии в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующих использования клеток-предшественников.

Оценка количества периферических стволовых клеток крови

При оценке числа ПСКК, мобилизованных у больных на фоне применения препарата Зарсио, особое внимание следует уделить методу количественного определения. Результаты проточно-цитометрического анализа по количеству CD34+ клеток различаются в зависимости от выбранного метода, и поэтому нужно с осторожностью интерпретировать результаты, полученные при проведении исследований в разных лабораториях.

Статистический анализ показал, что существует сложная, но устойчивая взаимосвязь между числом введенных в реинфузию CD34+ клеток и скоростью восстановления числа тромбоцитов после применения высоких доз препаратов химиотерапии. Минимальное количество >2 $\times 10^6$ CD34+ клеток/кг приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей и рекомендовано на основании опубликованных данных. Количество CD34+ клеток, превосходящее указанное значение, сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данного уровня, восстановление показателей крови происходит медленнее.

Здоровые доноры перед проведением аллогенной трансплантации ПСКК

Мобилизация ПСКК не имеет непосредственного клинического результата для здоровых доноров и может проводиться исключительно с целью аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Мобилизация ПСКК может назначаться только донорам, которые соответствуют стандартным клиническим и лабораторным критериям по донорству стволовых клеток, с особым вниманием к гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний.

Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио у здоровых доноров в возрасте до 16 лет и старше 60 лет не изучалась.

Преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100 $\times 10^9$/л) после назначения Зарсио и проведения лейкафереза наблюдается у 35% доноров. Среди них отмечено 2 случая тромбоцитопении с количеством тромбоцитов <50 $\times 10^9$/л после проведения лейкафереза. Если требуется проведение более одного сеанса лейкафереза, особенно тщательно следует контролировать состояние доноров с количеством тромбоцитов менее 100 $\times 10^9$/л; как правило, при количестве нейтрофилов до 75 $\times 10^9$/л аферез не рекомендуется.

Лейкаферез не следует проводить донорам, принимающим антикоагулянты или имеющим нарушения гемостаза.

Следует отменить или снизить применяемую дозу препарата Зарсио, если количество лейкоцитов увеличивается >70 $\times 10^9$/л.

У доноров, получающих Г-КСФ для мобилизации ПСКК, следует регулярно контролировать все показатели клинического анализа крови до их нормализации.

У здоровых доноров, применявших Г-КСФ, отмечались случаи преходящих цитогенетических изменений. Значимость данных проявлений не известна.

Наблюдение за безопасностью применения препарата Зарсио у здоровых доноров продолжается. В настоящее время нельзя исключить риск развития злокачественного миелоидного клона у доноров. Медицинским центрам, проводящим процедуры афереза, рекомендуется осуществлять систематический контроль состояния доноров стволовых клеток в течение минимум 10 лет с целью мониторинга безопасности применения препарата Зарсио в отдаленный период.

Имеются сведения о частых, в основном, бессимптомных случаях спленомегалии, а также об очень редких случаях разрыва селезенки у здоровых доноров и пациентов, принимавших Г-КСФ. Некоторые случаи разрыва селезенки сопровождались летальными исходами. В связи с этим необходимо тщательно контролировать размеры селезенки (при клиническом осмотре и методом УЗИ). Следует учитывать риск разрыва селезенки у доноров и/или больных при наличии у них болей в верхней левой части брюшной полости или верхней части плеча.

В постмаркетинговый период у здоровых доноров отмечены очень редкие случаи неблагоприятного влияния на органы дыхания (кровохарканье, легочное кровотечение, инфильтративные изменения в легких, одышка и гипоксия). При подозрении на наличие перечисленных симптомов необходимо рассмотреть целесообразность дальнейшего применения препарата и необходимость назначения соответствующего лечения.

Реципиенты аллогенных ПСКК, полученных при мобилизации, стимулированной препаратом Зарсио

Согласно имеющимся данным, иммунологическое взаимодействие аллогенного трансплантата ПСКК может быть связано с более высоким риском развития острой и хронической реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) при сравнении с трансплантацией костного мозга.

Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН)

Число клеток крови

Необходимо строго контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых недель терапии препаратом. Если у больного выявлена тромбоцитопения, и число тромбоцитов на протяжении длительного времени составляет менее 100 000/мм^3, следует рассмотреть вопрос о кратковременной отмене Зарсио или уменьшении его дозы.

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

Развитие острого лейкоза или миелодиспластического синдрома (МДС)

Необходимо осуществлять своевременную диагностику ТХН и дифференцировать этот диагноз от других нарушений системы кроветворения, таких как апластическая анемия, МДС и миелолейкоз. До начала лечения следует провести общий клинический анализ с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, определить морфологию костного мозга и кариотип.

Во время клинических исследований у небольшого числа (приблизительно 3%) больных с ТХН, получавших филграстим, наблюдали МДС или лейкоз. Эти результаты получены только при наблюдении больных с врожденной нейтропенией. МДС и лейкоз - наиболее частые осложнения ТХН, и их связь с терапией филграстимом не определена. Примерно у 12% больных с исходно неизмененными цитогенетическими показателями при повторном обследовании обнаруживали изменения, в т.ч. моносомию в 7 паре хромосом. Если у больного с ТХН проявляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить соотношение степени риска и пользы от продолжения терапии препаратом Зарсио; прием препарата следует отменить в случае развития МДС или лейкоза. В настоящее время неясно, провоцирует ли длительное применение препарата Зарсио развитие цитогенетических нарушений, МДС или лейкоза у больных с ТХН. Рекомендуется регулярно (приблизительно каждые 12 мес) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Другие меры предосторожности

Необходимо исключить такие причины транзиторной нейтропении, как вирусные инфекции.

Увеличение селезенки является вероятным эффектом, связанным с лечением препаратом Зарсио. Во время клинических исследований у 31% больных при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение размеров селезенки выявляется вскоре после начала лечения филграстимом и имеет тенденцию к стабилизации. Было отмечено, что уменьшение дозы препарата Зарсио замедляет или останавливает увеличение размера селезенки; у 3% больных может возникнуть необходимость спленэктомии. Необходимо регулярно контролировать размеры селезенки при клиническом осмотре.

У небольшого числа больных наблюдались гематурия/протеинурия. Для исключения этих проявлений следует регулярно проводить контроль общего анализ мочи.

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

ВИЧ-инфекция

Число клеток крови

Необходимо строго контролировать абсолютное число нейтрофилов (АЧН), особенно в течение первых недель терапии препаратом Зарсио. У некоторых больных может отмечаться очень быстрое и значительное увеличение АЧН при начальной дозе Зарсио. В течение первых 2-3 дней применения препарата рекомендуется ежедневно измерять АЧН. Впоследствии АЧН следует проверять минимум 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и затем каждую неделю или через неделю на протяжении всего курса поддерживающей терапии. При перерыве в применении препарата Зарсио в дозе 30 млн. ЕД/сут (0.300 мг/сут) у больного во время лечения могут наблюдаться значительные колебания АЧН. С целью определения минимального АЧН (надира) рекомендуется проводить контроль общего анализа крови перед каждым введением препарата Зарсио.

Риск, обусловленный применением высоких доз миелосупрессивных лекарственных препаратов

Монотерапия препаратом Зарсио не применяется для предотвращения развития тромбоцитопении и анемии на фоне приема миелосупрессивных препаратов. В случае применения более высоких доз или одновременно нескольких миелосупрессивных лекарственных препаратов в сочетании с терапией Зарсио, риск развития тромбоцитопении и анемии повышается. Рекомендуется регулярный контроль развернутого анализа крови.

Развитие миелосупрессии вследствие инфекций или опухолевых образований

Нейтропения может быть обусловлена поражением костного мозга при оппортунистических инфекциях, которые вызываются такими возбудителями, как Mycobacterium avium complex, или злокачественными новообразованиями, например, лимфомой. При выявлении инфильтративного поражения костного мозга воспалительного происхождения или злокачественного новообразования, одновременно с применением препарата Зарсио для лечения нейтропении необходимо назначение соответствующей терапии диагностированных заболеваний. Эффективность применения Зарсио при лечении нейтропении, обусловленной поражением костного мозга инфекционного генеза или опухолевыми новообразованиями, не установлена.

Другие меры предосторожности

Имеются сообщения о редких случаях неблагоприятного воздействия на органы дыхания, в частности, о развитии интерстициальной пневмонии на фоне применения Г-КСФ. Больные, недавно перенесшие инфильтративное заболевание легких или пневмонию, могут иметь высокий риск. Появление таких симптомов как кашель, повышение температуры тела и одышка, в сочетании с выявленным инфильтративным поражением легких при

рентгенологическом исследовании и признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности, позволяют предположить наличие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). В случае выявления РДСВ применение препарата Зарсио прекращают и назначают соответствующее лечение.

Больным с сопутствующей костной патологией и остеопорозом, при длительном (более 6 месяцев) применении препарата Зарсио рекомендуется регулярно контролировать плотность костной ткани.

У больных с серповидноклеточной болезнью отмечены случаи развития острого гемолитического криза (увеличения числа измененных клеток), иногда с летальным исходом. Больным с серповидноклеточной болезнью необходимо с осторожностью назначать препарат Зарсио.

При рентгенографии костной ткани в динамике выявлено повышение гемопоэтической активности костного мозга в ответ на терапию фактором роста. Эти данные следует учитывать при анализе результатов рентгенографии костей.

Рекомендации перед применением

Перед применением препарата проводят визуальный контроль содержимого в предварительно заполненном шприце. Раствор должен быть прозрачным, без видимых частиц. Препарат не содержит консервантов. Во избежание микробной контаминации, следует учитывать, что препарат Зарсио в предварительно заполненном шприце предназначен только для однократного использования.

Рекомендации по разведению препарата

Препарат Зарсио можно вводить в разведенном виде в 5% (50 мг/мл) растворе декстрозы. Разведение препарата осуществляют непосредственно перед введением, однако разведение его до концентрации менее 0.2 млн. ЕД/мл (0.002 мг/мл) **не рекомендуется**. При разведении в концентрации 1.5 млн. ЕД/мл (0.015 мг/мл) необходимо дополнительно добавить человеческий альбумин до достижения концентрации 2 мг/мл. Например, для достижения объема раствора 20 мл и общей дозы препарата Зарсио 30 млн. ЕД (0.300 мг), необходимо дополнительное добавление раствора альбумина в объеме 200 мг/мл (20% раствор).

При разведении в растворе декстрозы препарат не поглощается стеклом и другими материалами, используемыми для инфузионного введения.

Запрещается использовать раствор хлорида натрия для разведения препарата Зарсио!

Однократно в течение срока годности препарат можно хранить при температуре не выше 25°C в течение 72 ч.

После разведения использовать в течение 24 ч.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено случаев неблагоприятного влияния препарата Зарсио на скорость психомоторных реакций; не установлено влияния препарата на способность к управлению автотранспортными средствами и механизмами.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

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

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

В связи с ограниченным числом больных пожилого возраста в клинических исследованиях, особые рекомендации по применению препарата Зарсио у больных пожилого возраста отсутствуют. Дополнительных исследований у данной категории больных не проводилось.

Применение в детском возрасте

При применении в детской практике у больных с ТХН и онкологическими заболеваниями профиль безопасности Зарсио не отличался от такового у взрослых. Рекомендации по дозированию для больных детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Противопоказан в период новорожденности.

Условия хранения:

Препарат следует ранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности - 2.5 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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