



Ficocyte

Filgrastim **30 MU**



THÀNH PHẦN

Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc (0,5 mL) chứa:

Hoạt chất: Filgrastim.....30 MU

Tá dược: Natri hydroxid, acid acetic băng, sorbitol, polysorbate 80, nước cất pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm

TÍNH CHẤT

Filgrastim là một protein tinh chế không glycosyl hóa, chứa 175 acid amin. Filgrastim được sản xuất bằng kỹ thuật công nghệ tái tổ hợp DNA từ E. coli có hoạt tính giống hệt yếu tố nội sinh kích thích dòng bạch cầu hạt của người (G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Dung dịch thuốc trong, không màu đựng trong bơm tiêm thủy tinh, gắn sẵn kim tiêm, pít-tông bằng nhựa. Không có vật thể lạ. Không có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

Nhóm dược lý/Điều trị:

Yếu tố tăng trưởng lăm máu. Mã ATC: L03A A02

ĐƯỢC LỰC HỌC VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

G-CSF người là một glycoprotein điều hòa sự sản xuất và huy động các tế bào hạt của bạch cầu đa nhân trung tính của người từ tủy xương. Ficocyte có chứa G-CSF người tái tổ hợp (filgrastim) làm gia tăng rõ rệt số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi trong vòng 24 giờ, kèm theo làm tăng nhẹ bạch cầu đơn nhân. Thuốc kích thích sự hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa các tế bào tiền thân bạch cầu trung tính, và dùng trong lăm sàng để điều trị các chứng giảm bạch cầu trung tính do thuốc hoặc do bệnh. Filgrastim làm tăng sản xuất bạch cầu Ở một số bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng, filgrastim làm tăng sản xuất bạch cầu hạt ưa eosin và ưa base so với ban đầu. Trong một số các bệnh nhân này, trước khi điều trị có thể đã có sẵn số lượng bạch cầu hạt ưa eosin và ưa base. Ở liều điều trị, việc tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính phụ thuộc trực tiếp vào liều lượng. Bạch cầu đa nhân trung tính được tạo ra trong cơ thể người khi đáp ứng với filgrastim có chức năng bình thường hoặc tăng chức năng, được chứng minh bằng các xét nghiệm chức năng thực bào và hóa ứng động. Sau khi ngưng điều trị filgrastim, số lượng bạch cầu trung tính trong máu giảm đi 50% trong vòng 1 – 2 ngày và trở về mức bình thường trong vòng 1 – 7 ngày. Điều trị bằng filgrastim có tác dụng làm giảm đáng kể tần suất, mức độ nặng và thời gian của giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu trung tính có sốt, thường thấy ở những bệnh nhân sau hóa trị liệu độc tế bào. Bệnh nhân điều trị bằng filgrastim sau khi hóa trị liệu độc tế bào có thời gian nằm viện ít hơn và ít sử dụng kháng sinh hơn so với những bệnh nhân chỉ sử dụng đơn thuần hóa trị liệu độc tế bào. Bệnh nhân dùng filgrastim sau khi hóa trị liệu độc tế bào điều trị bệnh bạch cầu tùy cấp hoặc ức chế tùy sau ghép tủy xương có tác dụng làm giảm thời gian giảm bạch cầu trung tính có sốt, thời gian nằm viện ít và ít sử dụng kháng sinh. Filgrastim, dùng đơn trị hoặc dùng sau hóa trị liệu, có tác dụng huy động các tế bào gốc vào tuần hoàn máu ngoại vi. Có thể thu thập được các tế bào này thông qua tách rút chọn lọc bạch cầu ra khỏi máu. Sau đó có thể truyền các tế bào gốc ngoại vi này trả trở lại sau điều trị hóa trị liệu độc tế bào liều cao thay cho hoặc để bổ trợ cho ghép tủy xương tự thân, nhằm đẩy nhanh quá trình phục hồi tạo máu, nên làm giảm nguy cơ các biến chứng xuất huyết và giảm nhu cầu phải truyền tiểu cầu. Dùng filgrastim cho trẻ em và người lớn bị giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng (giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, bẩm sinh và tự phát) kích thích sẽ làm tăng ổn định số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối lưu hành trong máu ngoại vi và làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn. Dùng filgrastim ở bệnh nhân nhiễm HIV để duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình thường khi dùng thuốc kháng vi rút và hoặc thuốc ức chế tùy khác. Chưa có bằng chứng cho thấy bệnh nhân nhiễm HIV khi dùng Filgrastim tăng sự sao chép vi rút. Filgrastim, liều 230 microgam/m²/ngày, tiêm dưới da, làm giảm rõ rệt tỷ lệ, thời gian và mức độ nghiêm trọng của giảm bạch cầu trung tính ở người đang điều trị hóa trị liệu độc tế bào liều thông thường với các thuốc như cyclophosphamid, doxorubicin kèm với etoposid. Cần chú ý sử dụng các yếu tố tăng trưởng tạo máu nhằm hỗ trợ hóa trị liệu liều cao để cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân bị khối u, có đáp ứng với hóa trị liệu. Filgrastim dùng đơn độc cho phép tăng nhẹ liều và/hoặc tăng dần liều trong một số phác đồ hóa trị liệu thông thường. Hơn nữa, thuốc đã chứng tỏ có ích như một thuốc bổ trợ cho hóa trị liệu ức chế tùy kèm theo việc thu nhập tế bào gốc để ghép tủy xương tự thân, và/hoặc truyền các tế bào tiền thân máu ngoại vi. Cũng như các yếu tố tăng trưởng tạo máu khác, nghiên cứu *in vitro* cho thấy G-CSF có đặc tính kích thích trên các tế bào nội mạc người

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Có sự tương quan tuyến tính thuận giữa liều lượng và nồng độ filgrastim trong huyết tương, dù tiêm dưới da hay tiêm truyền tĩnh mạch. Sau khi tiêm dưới da với liều khuyến dùng, nồng độ trong huyết tương được duy trì trên 10 nanogam/mL, trong 8 đến 16 giờ. Thể tích phân bố (Vd) trong máu trung bình 150 mL/kg ở cả người bình thường và người mắc ung thư. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của filgrastim ở cả người bình thường và người mắc ung thư khoảng 3,5 giờ, với tốc độ thanh thải khoảng 0,6 mL/phút/kg. Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ với liều 20 microgam/kg, trong 11 đến 20 ngày, ở bệnh nhân sau cấy ghép tủy xương tự thân, cho nồng độ filgrastim ổn định trong huyết tương và không thấy thuốc tích lũy trong thời gian khảo sát. Người ta chưa xác định được đầy đủ sự chuyển hóa của filgrastim và không biết thuốc được chuyển hóa hoặc đào thải như thế nào.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 bơm tiêm đóng sẵn 0,5 mL

CHỈ ĐỊNH

- Ficocyte được chỉ định điều trị giảm bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân:
 - Ung thư không do tế bào tủy xương khi dùng hóa trị liệu độc tế bào, giảm bạch cầu trung tính có sốt.
 - Chứng mất bạch cầu hạt do thuốc. Filgrastim khôi phục nhanh bạch cầu trung tính ở người mất bạch cầu hạt do thuốc.
 - Filgrastim có hiệu quả lâm sàng tăng số lượng bạch cầu trung tính và làm thuyên giảm bệnh ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính nặng, mạn tính, bao gồm cả hội chứng Kostmann và giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, vô căn.
 - Điều trị ức chế tùy chuẩn bị ghép tủy.
 - Nhiễm HIV tiến triển (số lượng bạch cầu trung tính $\leq 1,0 \times 10^9$ /lít), để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn cho các bệnh nhân này khi các lựa chọn điều trị khác không thích hợp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng: Tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch

Điều trị sau hóa trị liệu độc với tế bào:

Liều dùng khuyến cáo của filgrastim là 0,5 MU/kg/ngày (5 microgam/kg/ngày). Liều filgrastim đầu tiên không bao giờ được tiêm trước ít nhất 24 giờ sau khi ngừng hóa trị liệu. Có thể tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch hàng ngày trong thời gian ngắn 30 phút, pha loãng thuốc trong dung dịch glucose 5% (xem *hướng dẫn pha loãng*). Tiêm dưới da filgrastim khoảng 10 ngày với liều 0,3 hoặc 0,5 hoặc 1 MU/kg/ngày (3, hoặc 5, hoặc 10 microgam/kg/ngày). Số lượng tế bào dòng bạch cầu hạt - đại thực bào (GM - CFC) trong máu đạt tối đa sau 5 ngày điều trị bằng filgrastim. Các tế bào CD34+ phát triển mạnh trong khoảng từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 6. Với liều 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày), có thể thu thập được số lượng 93×10^4 /kg GM - CFC bằng

cách tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis). Kinh nghiệm ghép tự thân tế bào tiền thân máu ngoại vi, cho thấy nhu cầu GM - CFC tối thiểu là 50×10^4 /kg, nên việc tách chọn lọc bạch cầu từ máu, dùng liều filgrastim 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày) là đủ để ghép đồng loại.

Đối với người cho khỏe mạnh, liều filgrastim 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày), trong 5 ngày, với tách chọn lọc từ máu duy nhất vào ngày tiếp theo, là đủ hiệu quả để huy động và thu thập tế bào tiền thân máu ngoại vi.

Filgrastim ích lợi lớn nhất đối với người bệnh có chứng cứ nhiễm khuẩn và người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới $0,1 \times 10^9$ /lít.

Filgrastim với liều 12 MU/kg/ngày (12 microgam/kg/ngày), trong 6 ngày tiêm truyền dưới da liên tục, làm tăng tế bào tiền thân lưu hành, huy động tế bào tiền thân máu ngoại vi và tiểu cầu. Số lượng tế bào tiền thân bạch cầu hạt - đại thực bào ở máu ngoại vi có thể tăng gấp 60 lần trước điều trị và số lượng tế bào tiền thân hồng cầu có thể tăng gấp 20 đến 25 lần.

Đối với người giảm bạch cầu trung tính có đợt sốt trong khi dùng hóa trị liệu chống ung thư, cho dùng filgrastim với liều 12 microgam/kg/ngày, trong vòng 12 giờ sau liệu pháp tobramycin và piperacilin. Với liều này, filgrastim làm giảm số ngày bị giảm bạch cầu trung tính và rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính có sốt. Đường dùng dưới da thích hợp trong đa số các trường hợp. Có một số bằng chứng cho thấy khi nghiên cứu dùng liều duy nhất, tiêm tĩnh mạch có thể rút ngắn thời gian tác dụng. Sự liên quan trên lâm sàng khi tiêm tĩnh mạch, nhiều liều chưa được xác định rõ. Do đó việc lựa chọn đường dùng nên tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, liều tiêm dưới da 230 microgam/m²/ngày (4,0 – 8,4 microgam/kg/ngày) đã được sử dụng.

Phải tiếp tục dùng filgrastim với liều dùng hàng ngày cho tới khi số lượng bạch cầu trung tính dự tính thấp nhất đã vượt qua và số lượng bạch cầu trung tính đã trở lại mức bình thường. Sau khi dùng hóa trị liệu đối với các khối u, ung thư hạch bạch huyết, ung thư bạch cầu, thời gian điều trị cần thiết có thể lên tới 14 ngày.

Thời gian điều trị bệnh bạch cầu tùy cấp có thể lâu hơn (lên đến 38 ngày) tùy thuộc vào tỹ, liều và phác đồ trị liệu.

Ở bệnh nhân dùng hóa trị liệu độc tế bào, số lượng bạch cầu trung tính tăng thoáng qua thường được thấy từ 1 - 2 ngày sau khi khởi đầu trị liệu. Tuy nhiên, đối với một đáp ứng điều trị duy trì lâu dài, không nên ngưng trị liệu filgrastim trước khi điểm thấp nhất của bạch cầu trung tính đã vượt qua và số lượng bạch cầu trung tính đã hồi phục đến mức bình thường. Ngưng trị liệu filgrastim sớm, trước khi điểm thấp nhất của bạch cầu trung tính đã vượt qua, không được khuyến cáo.

Ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch sau khi ghép tủy:

Liều khởi đầu của filgrastim được đề nghị là 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày) truyền tĩnh mạch liên tục trong 30 phút hoặc trong 24 giờ hoặc 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày) truyền dưới da liên tục trong 24 giờ. Filgrastim phải được pha loãng trong 20 mL dịch truyền glucose 5% (xem *hướng dẫn pha loãng*). Liều đầu tiên của filgrastim không nên dùng trước ít nhất 24 giờ sau khi ngừng hóa trị liệu độc tế bào. Có thể tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch hàng ngày trong thời gian ngắn 30 phút, pha loãng thuốc trong dung dịch glucose 5%. (xem *hướng dẫn pha loãng*). Khi điểm thấp nhất của bạch cầu trung tính đã vượt qua thì cần điều chỉnh liều hàng ngày filgastim tùy theo đáp ứng của bạch cầu trung tính, theo bảng sau:

Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính	Điều chỉnh liều Ficocyte
> $1,0 \times 10^9$ /lít trong 3 ngày liên tiếp	Giảm mỗi ngày đến 0,5 MU/kg/ngày (5 microgam/kg/ngày)
Nếu số lượng của bạch cầu trung tính vẫn duy trì > $1,0 \times 10^9$ /lít, quá 3 ngày liên tiếp	Ngưng điều trị
Nếu số lượng của bạch cầu trung tính giảm < $1,0 \times 10^9$ /lít trong thời gian điều trị, tăng liều tùy thuộc các bước vừa nêu	

Bệnh nhân suy giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng:

Giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh: liều khởi đầu khuyến cáo là 1,2 MU/kg/ngày (12 microgam/kg/ngày), tiêm dưới da, một liều duy nhất hoặc chia làm nhiều liều nhắc lại.

Giảm bạch cầu trung tính tự phát hoặc có chu kỳ: liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 MU/kg/ngày (5 microgam/kg/ngày) tiêm dưới da, một liều duy nhất hoặc chia làm nhiều liều nhắc lại.

Điều chỉnh liều: Filgrastim cần tiêm dưới da hàng ngày cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính đạt được và duy trì trên mức $1,5 \times 10^9$ /lít. Một khi đã có đáp ứng, phải xác định được liều tối thiểu có hiệu lực để duy trì lượng bạch cầu trung tính. Sau 1 - 2 tuần điều trị, liều khởi đầu có thể giảm xuống còn một nửa hoặc tăng liều gấp đôi tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Sau đó phải điều chỉnh liều để duy trì lượng bạch cầu trung tính trung bình trong khoảng $1,5 - 10 \times 10^9$ /lít.

Ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, liều lượng có thể tăng nhanh hơn. Trên thử nghiệm lâm sàng cho thấy có đến 97% số bệnh nhân có đáp ứng, đã đáp ứng hoàn toàn với filgrastim ở liều ≤ 24 microgam/kg/ngày. An toàn lâu dài khi dùng filgrastim liều > 24 microgam/kg/ngày cho các bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng chưa được thiết lập.

Những trường hợp đặc biệt khác: điều trị bằng filgrastim phải kết hợp với các chuyên gia của khoa Ung thư học và Huyết học có sẵn những phương tiện chẩn đoán thích hợp và có kinh nghiệm trong điều trị G-CSF. Việc huy động và tách chọn lọc bạch cầu nên được thực hiện tại trung tâm khoa Ung thư học và Huyết học có kinh nghiệm trong lĩnh vực này.

Đã có các thử nghiệm lâm sàng của filgrastim đối với một số ít bệnh nhân cao tuổi, nhưng các nghiên cứu đặc biệt chưa được thực hiện trong nhóm này và do đó liều lượng khuyến cáo cụ thể chưa được thiết lập.

Các nghiên cứu dùng filgrastim cho các bệnh nhân suy chức năng thận hoặc gan nặng, cho thấy dữ liệu về được động học và được lực học ở các bệnh nhân này tương tự như ở người bình thường, trong những trường hợp này không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Liều dùng cho bệnh nhi bị giảm bạch cầu trung tính mạn tính trầm trọng:

65% các bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi, được nghiên cứu trong chương trình thử nghiệm lâm sàng giảm bạch cầu trung tính mạn tính nặng. Hiệu quả của điều trị đã được xác định rõ cho nhóm tuổi này, bao gồm hầu hết các bệnh nhi bị giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh. Không thấy có sự khác biệt nào về số liệu an toàn đối với bệnh nhi được điều trị từ bệnh giảm bạch cầu trung tính nặng. Các dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhi cho thấy rằng an toàn và hiệu quả khi dùng filgrastim cho người lớn và trẻ em tương tự nhau khi dùng hóa trị liệu độc tế bào. Liều khuyến dùng cho bệnh nhi tương tự với liều khuyến dùng ở người lớn khi điều trị hóa trị liệu độc tế bào ức chế miễn dịch.

Đối với bệnh nhân nhiễm HIV:

Phục hồi giảm bạch cầu trung tính: liều khởi đầu khuyến cáo là 0,1 MU/kg/ngày (1 microgam/kg/ngày), dùng hàng ngày tiêm dưới da đến liều tối đa là 0,4 MU/kg/ngày (4 microgam/kg/ngày) cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính đạt mức bình thường và có thể duy trì (số lượng bạch cầu trung tính > $2,0 \times 10^9$ /lít). Trong các nghiên cứu lâm sàng, trên 90% bệnh nhân đáp ứng ở các liều này, phục hồi bạch cầu trung tính đạt được trung bình trong 2 ngày.

Trong một số ít bệnh nhân (dưới 10%), liều yêu cầu là 1,0 MU (10 microgam)/kg/ngày đạt được phục hồi bạch cầu trung tính.

Duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình thường: khi giảm bạch cầu trung tính được phục hồi, liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình thường nên được thiết lập. Liều khởi đầu điều chỉnh cho đến liều thay thế hàng ngày, khuyến cáo là 30 MU (300 microgam)/ngày, tiêm dưới da. Ngoài ra, điều chỉnh liều có thể cần thiết, khi xác định được số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối của bệnh nhân, để duy trì số lượng bạch cầu trung tính > $2,0 \times 10^9$ /lít. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều yêu cầu là 30 MU (300 microgam)/ngày, tiêm dưới da pha loãng, để duy trì số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối > $2,0 \times 10^9$ /lít. Ngày mỗi tuần. Có thể yêu cầu dùng lâu dài, để duy trì số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối > $2,0 \times 10^9$ /lít. Hướng dẫn pha loãng: Khi cần, thuốc tiêm Ficocyte (filgrastim) có thể được pha loãng với dung dịch glucose 5%. Ficocyte sau khi đã pha loãng ở nồng độ 2 - 15 microgam/mL với glucose tiêm 5% (và có thêm 0,2% albumin người) hoặc ở nồng độ lớn hơn 15 microgam/mL trong glucose 5% phù hợp với dụng cụ bơm tiêm, hoặc bộ dây truyền lăm bằng thủy tinh hoặc nhựa plastic thường dùng.

* Filgrastim tiêm không được pha với dung dịch muối sinh lý, vì có thể gây tủy.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không nên dùng thuốc cho những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với filgrastim hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không nên sử dụng filgrastim để tăng liều hóa trị liệu độc tế bào vượt quá liều đã thiết lập.

Không dùng filgrastim cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh mạn tính nghiêm trọng (hội chứng Kostmann) và giảm bạch cầu di truyền học tế bào bất thường.

THẬN TRỌNG

Tăng sinh tế bào ác tính:

G-CSF có thể thúc đẩy sự tăng trưởng các tế bào tủy *in vitro* và tác dụng tương tự trên một số tế bào ngoài tủy *in vitro*.

Tính an toàn và hiệu quả khi dùng filgrastim cho bệnh nhân có hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy chưa được thiết lập. Vì vậy, không chỉ định dùng filgrastim cho các bệnh này. Nên thận trọng chẩn đoán phân biệt biến đổi nguyên bào tủy của bệnh bạch cầu tủy mạn tính với bệnh bạch cầu tủy cấp.

Dữ liệu an toàn và hiệu quả ở các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy cấp thứ phát còn giới hạn, nên thận trọng dùng filgrastim.

An toàn và hiệu quả của filgrastim ở bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dạng tủy cấp < 55 tuổi có liên quan di truyền tế bào chưa được thiết lập.

Các thử nghiệm lâm sàng đến nay chưa cho thấy filgrastim có ảnh hưởng đến sự phát triển của các hội chứng loạn sản tủy đi đến bạch cầu nguồn gốc dạng tủy. Vì lý do đó, cần dùng rất thận trọng filgrastim trong các bệnh nguồn gốc tủy tiền ác tính.

Thận trọng đặc biệt khác:

Theo dõi mật độ của xương nên thực hiện ở những bệnh nhân có bệnh lý xương gây loãng xương và được điều trị filgrastim liên tục trên 6 tháng.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến phổi hiếm xảy ra (tỉ lệ 0,01 – 0,1%), đặc biệt viêm phổi mô kẽ đã được ghi nhận sau khi tiêm G-CSF. Ở các bệnh nhân có tiền sử viêm phổi hay thâm nhiễm phổi có nguy cơ xảy ra cao hơn. Các dấu hiệu ở phổi như: ho, sốt, và khó thở liên quan đến dấu hiệu thâm nhiễm phổi và suy giảm chức năng phổi có thể là dấu hiệu ban đầu của hội chứng suy hô hấp người lớn (ARDS). Trong những trường hợp này, nên ngưng sử dụng thuốc và bắt đầu các trị liệu thích hợp.

Bệnh nhân dùng hóa trị liệu:

Tăng bạch cầu:

Khoảng 5% số bệnh nhân điều trị bằng filgrastim ở liều > 0,3 MU/kg/ngày (3 microgam/kg/ngày) số bạch cầu tăng trên 100 x 10⁹/lít. Chưa thấy mô tả phản ứng có hại có thể trực tiếp đến mức tăng bạch cầu này. Tuy nhiên, có thể có nguy cơ đi kèm do sự tăng bạch cầu trầm trọng này, phải kiểm tra định kỳ số lượng bạch cầu đều đặn trong quá trình điều trị. Nếu bạch cầu trên 50 x 10⁹/lít sau giai đoạn giảm bạch cầu trung tính tối đa, thì phải ngưng điều trị filgrastim ngay lập tức. Tuy nhiên, trong khi dùng filgrastim để huy động tế bào tiền thân ra máu ngoại vi, nên ngừng điều trị hoặc giảm liều cho đến khi số lượng bạch cầu tăng > 70 x 10⁹/lít

Các nguy cơ đi kèm với việc tăng liều hóa trị liệu:

Cần thận trọng đặc biệt khi dùng các liều cao hóa trị liệu, bởi vì chưa chắc khối u có cải thiện trong khi liều cao thuốc hóa trị có thể làm tăng độc tính gồm tác động lên tim, phổi, thần kinh và da (xin tham khảo thông tin hướng dẫn sử dụng các thuốc hóa trị liệu được dùng).

Điều trị với filgrastim không loại trừ được sự giảm tiểu cầu và thiếu máu do hóa trị liệu suy giảm miễn dịch.

Bởi vì khi cho hóa trị liệu cao (chẳng hạn dùng đủ liều trong phác đồ trị liệu), bệnh nhân có thể có nguy cơ cao giảm tiểu cầu và thiếu máu. Nên theo dõi số đếm tiểu cầu và đo dung tích hồng cầu đều đặn. Cần chăm sóc đặc biệt khi dùng đơn hóa trị liệu hay hóa trị phối hợp với những tác nhân có thể gây giảm tiểu cầu nghiêm trọng.

Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng:

Đếm tế bào máu đầy đủ (CBC): phải theo dõi kỹ lưỡng tiểu cầu, đặc biệt trong những tuần đầu điều trị. Bệnh nhân có giảm tiểu cầu (lượng tiểu cầu kéo dài < 100.000/mm³) cần đánh giá khả năng, hoặc ngừng filgrastim từng hồi hoặc ít nhất là giảm liều. Cũng có thể có hủy hoại khác về máu, như thiếu máu hoặc tạm thời các tế bào tiền sinh dạng tủy, cần theo dõi sát số lượng tế bào máu.

Tiến triển sang bệnh bạch cầu hoặc hội chứng loạn sản tủy: nên chẩn đoán kỹ lưỡng về giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng và phân biệt bệnh này với các rối loạn huyết học khác như thiếu máu bất sản, loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu dạng tủy. Cần đếm máu đầy đủ (bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) và đánh giá hình thái tủy xương và kiểu nhân (karyotype) trước điều trị.

Một số bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh nghiêm trọng, khi dùng filgrastim có phát triển nhiều trường hợp các hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu (hội chứng Kostmann). Vì rằng các hội chứng loạn sản tủy như bệnh bạch cầu là một trong những biến chứng tự nhiên của bệnh, nên chưa rõ sự liên quan khi sử dụng filgrastim. Khi một bệnh nhân mắc hội chứng Kostmann mà lại có di truyền học tế bào bất thường, thì phải cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích với nguy cơ của việc sử dụng filgrastim, phải ngừng điều trị khi xuất hiện hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu. Hiện nay, chưa thấy rõ là việc điều trị cho bệnh nhân có hội chứng Kostmann có dẫn tới bệnh bạch cầu hay không. Khuyến cáo những bệnh nhân này nên được đánh giá về hình thái học của tủy xương và làm các xét nghiệm về di truyền học tế bào từng khoảng cách thời gian đều đặn (khoảng mỗi 12 tháng)

Các thận trọng đặc biệt khác:

Tác dụng của filgrastim ở những bệnh nhân bị giảm đáng kể các tế bào đầu dòng tủy xương chưa được nghiên cứu.

Filgrastim đầu tiên sẽ tác động lên các tế bào đầu dòng của bạch cầu đa nhân trung tính, qua đó làm tăng số bạch cầu đa nhân trung tính. Do đó ở những bệnh nhân bị giảm các tế bào đầu dòng (chẳng hạn những người được điều trị bằng xạ trị diện rộng hay hóa trị liệu mạnh) đáp ứng tăng bạch cầu đa nhân trung tính có thể bị giảm.

Những nguyên nhân giảm bạch cầu trung tính tạm thời phải được loại trừ như nhiễm vi rút, không khuyến cáo dùng filgrastim cho các bệnh nhân này.

Việc tăng hoạt động tạo máu của tủy xương do đáp ứng với điều trị yếu tố tăng trưởng tạo máu cho kết quả chụp xương khả quan.

Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm HIV:

Đếm tế bào máu:

Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) nên được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là trong vài tuần đầu tiên dùng filgrastim. Một số bệnh nhân có thể có đáp ứng rất nhanh và tăng số lượng bạch cầu trung tính ở liều khởi đầu dùng filgrastim. Nên đo số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối hàng ngày, ngày 2-3 đầu tiên dùng filgrastim. Sau đó, số lượng bạch cầu trung tính được đo ít nhất hai lần mỗi tuần, trong hai tuần đầu tiên và sau đó mỗi tuần một lần trong quá trình điều trị. Trong thời gian dùng thuốc liên tục với liều filgrastim 30 MU (300 microgam)/ngày, có thể có dao động lớn về số lượng bạch cầu trung tính (ANC) của bệnh nhân theo thời gian. Để xác định điểm thấp nhất số lượng bạch cầu trung tính của bệnh nhân, khuyến cáo rằng mẫu máu được lấy phải đo ngay lập tức trước khi dùng filgrastim.

Biểu hiện mảnh ghép chống lại vật chủ (GvHD) trên bệnh nhân dùng G-CSF sau khi ghép tủy xương dị thân đã được báo cáo

Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân sau khi huy động tế bào tiền thân vào máu ngoại vi: việc lựa chọn phương pháp huy động cần được xem xét liên quan đến toàn bộ các mục tiêu điều trị đối với từng bệnh nhân. An toàn và hiệu quả của filgrastim chưa được đánh giá ở những người cho khoẻ mạnh dưới 16 tuổi hoặc trên 60 tuổi.

Thận trọng đặc biệt đối với tế bào hình liềm: có thể gây ra các cơn hồng cầu liềm, trong một vài trường hợp gây tử vong, đã được báo cáo khi dùng filgrastim ở các bệnh nhân có bệnh hồng cầu liềm. Cần thận trọng xem xét dùng filgrastim cho các bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận khả năng nguy cơ và lợi ích.

Phụ nữ có thai:

Tính an toàn của filgrastim chưa được xác định ở phụ nữ có thai, theo các dữ liệu trên súc vật, không thấy có dấu hiệu độc tính gây quái thai ở chuột và thỏ. Tăng tần suất mất phối đã được quan sát thấy ở thỏ, nhưng không có dị dạng thai nào được báo cáo.

Ở phụ nữ có thai khả năng nguy cơ ảnh hưởng trên thai khi dùng filgrastim phải được cân nhắc tùy theo lợi ích của việc điều trị.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ filgrastim có được bài tiết qua sữa người hay không. Filgrastim không được khuyến cáo ở những phụ nữ cho con bú.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Chưa rõ hiệu lực và độ an toàn của thuốc khi dùng cùng ngày với hóa trị liệu độc tính suy giảm tủy. Không khuyến cáo dùng filgrastim trước 24 giờ sau khi ngừng hóa trị liệu, vì các tế bào dạng tủy đang phân chia cực

kỹ nhạy cảm với tác dụng độc tế bào của các thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Có thể gặp tương tác với các độc tố tế bào khác và các yếu tố tạo máu khác, nhưng chưa được nghiên cứu. Một số bệnh nhân khi dùng chung filgrastim và 5-fluorouracil, cho thấy tình trạng giảm bạch cầu càng trở nên nghiêm trọng.

Có thể tương tác với các yếu tố tăng trưởng khác của cơ quan tạo máu và cytokine. Tuy nhiên chưa được điều tra trong các thử nghiệm lâm sàng.

Phải thận trọng khi dùng cùng với các thuốc có thể gây tăng giải phóng bạch cầu trung tính như lithi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc được sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc Ở bệnh nhân sau dùng hóa trị liệu độc tế bào:

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất khi dùng thuốc với liều khuyến cáo là đau cơ – xương, thường ở mức độ nhẹ đến trung bình, ở khoảng 10% bệnh nhân, cũng có khi nghiêm trọng ở khoảng 3%. Đau cơ-xương này thường được kiểm soát bằng các thuốc giảm đau thông thường mà không cần phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn ít phổ biến bao gồm các bất thường ở đường tiêu chủ yếu là chứng khó tiêu ở mức độ nhẹ hoặc vừa.

Trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có kiểm soát giả được (placebo), bệnh nhân dùng filgrastim không gặp các tác dụng không mong muốn có liên quan đến hóa trị liệu độc tế bào. Các tác dụng không mong muốn sau đây được phát hiện ở nhóm bệnh nhân khi dùng filgrastim kết hợp hóa trị liệu và ở nhóm bệnh nhân dùng giả được (placebo) kết hợp với hóa trị liệu có tần số bằng nhau, bao gồm: buồn nôn và nôn, rụng tóc, tiêu chảy, mệt mỏi, chán ăn, viêm niêm mạc, nhức đầu, ho, đỏ da, đau ngực, yếu cơ toàn thân, đau họng, táo bón và đau không điển hình.

Hơn nữa, có gặp tăng không triệu chứng và tạm thời về acid uric, lactat - dehydrogenase (LDH) và phosphatase - kiềm, gama-glutamyl-transferase trong huyết thanh, có thể xảy ra nhưng thường từ nhẹ đến trung bình, phụ thuộc liều lượng và có thể phục hồi.

Các rối loạn mạch máu (chẳng hạn bệnh tắc tĩnh mạch và những rối loạn thể tích dịch) đôi khi xảy ra ở những bệnh nhân ghép tủy xương tự thân sau khi điều trị hóa trị liệu liều cao. Đôi khi có giảm huyết áp thoáng qua, không cần điều trị lâm sàng.

Hiếm thấy viêm mạch máu da được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị filgrastim. Cơ chế viêm mạch máu da ở các bệnh nhân này chưa được biết.

Hiếm thấy trường hợp của hội chứng Sweet được báo cáo.

Viêm khớp mạn tính tăng ở một số trường hợp đặc biệt.

Hiếm thấy tác dụng phụ liên quan đến phổi như: viêm phổi kẽ, phù phổi, và thâm nhiễm phổi đã được báo cáo. Một vài trường hợp dẫn đến suy phổi hay hội chứng suy hô hấp người lớn (ARDS), có thể tử vong.

Đã xảy ra trường hợp phản ứng giữa mảnh ghép và mô bệnh nhân (GvHD - Graft Versus Host Disease) dẫn đến tử vong ở bệnh nhân sử dụng filgrastim sau ghép tủy xương dị thân.

Phản ứng dị ứng: phản ứng kiểu dị ứng, bao gồm quá mẫn, phát ban, nổi mề đay, phù mạch, chứng khó thờ và hạ huyết áp, xảy ra lúc bắt đầu điều trị hoặc sau điều trị, đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng filgrastim. Các phản ứng này thường hay gặp hơn nếu dùng đường tĩnh mạch. Sử dụng nhắc lại có thể làm tăng sự tái phát các triệu chứng trên, trong một số trường hợp. Nên ngưng dùng thuốc lâu dài ở những bệnh nhân đã xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng.

Bệnh nhân nhiễm HIV:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tác dụng không mong muốn duy nhất khi dùng filgrastim là đau cơ xương, chủ yếu là đau xương và đau cơ từ nhẹ đến vừa phải. Tỷ lệ đau cơ xương tương tự như báo cáo ở bệnh nhân ung thư.

Lách to đã được báo cáo có liên quan đến điều trị filgrastim dưới 3% bệnh nhân, thường từ nhẹ hoặc vừa dựa trên các xét nghiệm và lâm sàng, không có bệnh nhân có chẩn đoán tăng hoạt lách và không có bệnh nhân phải cắt lách.

Lách to thường thấy ở bệnh nhân nhiễm HIV và mức độ khác nhau trong hầu hết các bệnh nhân AIDS, thì sự liên quan đến điều trị filgrastim là không rõ ràng.

Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng:

Tần số các phản ứng có hại do filgrastim ở bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng có khuynh hướng giảm theo thời gian.

Những phản ứng có hại hay gặp nhất là đau xương và đau cơ-xương

Những phản ứng khác được mô tả là gan to và giảm tiểu cầu. Có gặp nhức đầu và tiêu chảy khi khởi đầu dùng thuốc với tần số < 10%. Các triệu chứng chảy máu ạm, thiếu máu khi dùng thuốc kéo dài cũng có tần số tương tự.

Hơn nữa, có gặp tăng không triệu chứng và tạm thời về acid uric, lactate- dehydrogenase (LDH) và phosphatase kiềm, gama-glutamyl-transferase trong huyết thanh, có thể xảy ra nhưng thường từ nhẹ đến trung bình, phụ thuộc liều lượng và có thể phục hồi, thêm vào đó có giảm nhẹ và nhất thời glucose máu sau bữa ăn.

Các phản ứng có hại khác có thể liên quan đến điều trị với filgrastim và có tần số dưới 2% số bệnh nhân mắc chứng giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng như: phản ứng tại chỗ tiêm, nhức đầu, gan to, đau khớp, rụng tóc, loãng xương và ngoại ban.

Có gặp một số trường hợp viêm mạch máu ở da sau khi dùng kéo dài filgrastim được mô tả ở 2% số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng, một số trường hợp protein niệu và huyết niệu cũng được báo cáo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Đau xương do filgrastim thường từ nhẹ đến vừa, có thể phòng ngừa hoặc điều trị có hiệu quả bằng các thuốc uống giảm đau không có thuốc phiện (như paracetamol). Tuy nhiên cũng có khi đau xương quá nặng, đòi hỏi phải dùng các loại giảm đau có thuốc phiện và đôi khi phải ngừng điều trị bằng filgrastim. Đau xương thường tự mất đi trong khi vẫn tiếp tục điều trị bằng filgrastim hoặc hết trong một thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng filgrastim.

Trong các trường hợp nặng, xuất hiện tác dụng không mong muốn ở da liên quan đến số lượng bạch cầu trung tính cao và thâm nhiễm tại chỗ có các mạch máu viêm, hậu quả của điều trị bằng filgrastim. Do vậy ở người bệnh được điều trị bằng filgrastim, cần theo dõi các tác dụng không mong muốn ở da và phải sử dụng thuốc một cách thận trọng ở những người bệnh đã bị các bệnh tự miễn hay viêm da.

Các phản ứng kiểu phản vệ và dị ứng cũng thường gặp khi dùng filgrastim tiêm tĩnh mạch. Đa số các trường hợp phản ứng xảy ra trong vòng 30 phút đầu sau khi tiêm. Triệu chứng thường hết sau khi dùng kháng histamin, steroid, thuốc giãn phế quản và/hoặc epinephrin (adrenalin), tuy nhiên có đến trên 50% bị tái phát. Giảm tiểu cầu, trong đa số các trường hợp, được xử trí bằng giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tác dụng của việc quá liều filgrastim chưa được xác định. Ngưng filgrastim, bạch cầu trung tính lưu hành thường giảm xuống 50% trong 1 - 2 ngày và trở về mức bình thường trước khi điều trị trong 1-7 ngày.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở 2-8°C; Không để đông lạnh; Tránh ánh sáng.

Khi sử dụng dung dịch thuốc đóng sẵn trong bơm tiêm, phải quan sát kỹ bằng mắt để phát hiện những tạp chất lạ hoặc tình trạng đổi màu của thuốc trước khi dùng, nếu dung dịch thuốc đổi màu hoặc vẩn đục phải loại bỏ.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- *Đề xa tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*
- *Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.*
- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.*

Sản xuất tại:
NANOGEN
BIOPHARMACEUTICAL
CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC DƯỢC NANOGEN
Địa chỉ: Lô I – 5C, Khu Công Nghệ Cao, Phường Tăng Nhơn Phú A, TP. Thủ Đức, TP. HCM.

<i>Ngày xem xét: 11/6/2018</i>
<i>In lần đầu: 03/2019</i>