

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Ficocyte	QLSP-1003-17

Đơn đề nghị số: **CV-RA44/2018/HC**

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: **Công ty cổ phần công nghệ sinh học dược**
Nanogen

Địa chỉ: **Lô I-5C, KCNC, P. Tăng Nhơn Phú A, Q.9, TP. HCM**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin thuốc**

Số giấy xác nhận: **0725/2018/XNTT/QLD**

Hà Nội, ngày 05 tháng 09 năm 2018

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



FICO CYTE

Filgrastim 30 MU (r-HuG-CSF)

Liệu pháp tăng trưởng bạch cầu trung tính được chấp thuận để điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư đang hóa trị liệu ⁽¹⁾



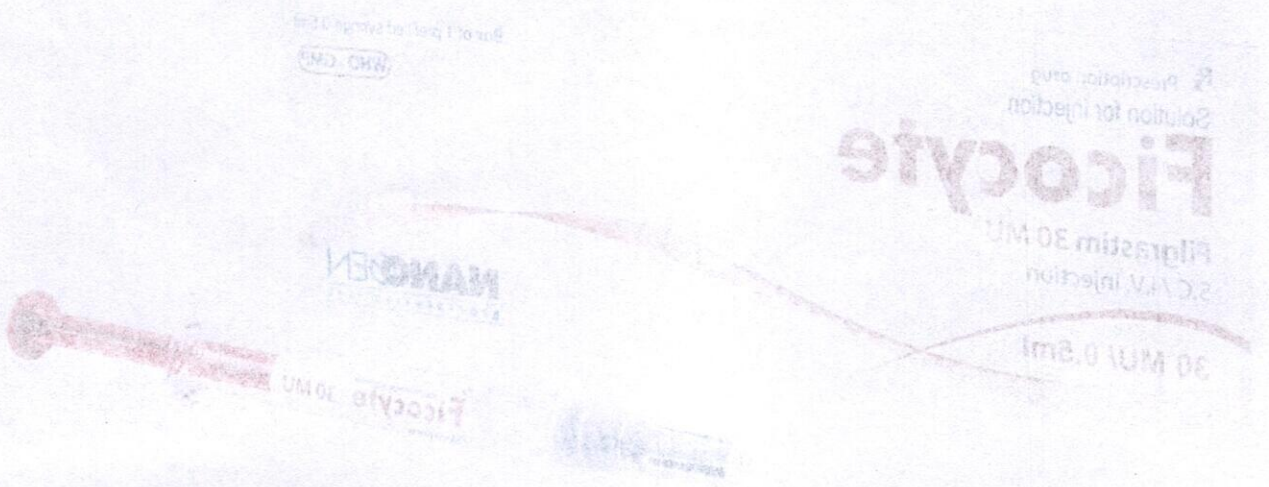
NANOEN
BIOPHARMACEUTICAL

30/8/18 Ng

FICOCYTE

Filgrastim 30 MU (r-HuG-CSF)

Liệu pháp tăng trưởng bạch cầu trung tính được chấp thuận để điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư đang hóa trị liệu (1)



FICOCYTE

Filgrastim 30 MU/ 0,5 mL

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

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

Hoạt chất: Filgrastim 30 MU

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

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm

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 tủy 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 hoặc 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 tủy 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 tủy, 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 điếm 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 điếm 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**).

IN. O
ÔNG
DUC
19-

FICOCYTE

Filgrastim 30 MU/0,5 ml

Độc kỹ lưỡng dẫn sử dụng nước khi dùng

CHỈ ĐỊNH

Mỗi đơn tiêm đồng sản thuộc (0,5 ml) chứa:

Hoạt chất: Filgrastim 30 MU

Tỷ lệ: Natri hydroxyd, acid acetic băng, sorbitol, polyorbate 80, nước cất pha tiêm.

ĐẶC TÍNH

Dạng dịch tiêm

CHỈ ĐỊNH

Ficocyte được chỉ định điều trị giảm bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân:

- Bệnh nhân không do tế bào tủy xương khi dùng hóa trị liệu đặc tế bào giảm bạch cầu trung tính có sốt
- Chẩn đoán bạch cầu hạt do thuốc. Filgrastim khởi phát nhanh bạch cầu trung tính ở người mất bạch cầu hạt do thuốc.

- Filgrastim có hiệu quả làm 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 ở bệnh nhân.

- Điều trị ức chế tủy chẵn bị ghép tủy.
- Nhiễm HIV tiến triển (số lượng bạch cầu trung tính < 1,0 x 10⁹/lít), để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn cho các bệnh nhân này khi các lựa chọn điều trị khác không thích hợp.

LIÊN LƯU VÀ CẢNH BÁO

Cách dùng: Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch

Điều trị sau hòa trị liệu độc với tế bào:

Liên dung khuyến cáo của Filgrastim là 0,2 MU/kg/ngày (2 microgam/kg/ngày). Liên 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 trước trong dung dịch glucose 5% (xem hướng dẫn pha loãng).

Tiêm dưới da Filgrastim khoảng 10 ngày với liều 0,2 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 tới đa sau 5 ngày điều trị bằng Filgrastim. Các tế bào CD34+ phát triển mạnh trong khoảng từ ngày từ 4 đến ngày từ 6. Với liều 1 MU/kg/ngày (10 microgam/kg/ngày), có thể thu thập được số lượng GM - CFC bằng cách tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis). Kinh nghiệm ghép tủy thân tế bào tủy thân máu ngoại vi cho thấy nhu cầu GM - CFC tối thiểu là 50 x 10⁴/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 2 ngày với liều chọn lọc từ máu duy nhất vào ngày tiếp theo, là đủ nếu quá độ suy dòng và thu thập tế bào tủy thân máu ngoại vi.

Filgrastim thích hợp hơn nhất đối với người bệnh có chứng cứ thiếu khuẩn và người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới 0,1 x 10⁹/lít.

Filgrastim với liều 12 MU/kg/ngày (12 microgam/kg/ngày), trong 6 ngày tiếp theo được đưa ra theo các hướng dẫn của nhà sản xuất, tuy nhiên, sự đồng ý của bác sĩ và bệnh nhân là cần thiết. Số lượng tế bào tủy thân máu ngoại vi đạt tới mức bình thường trước khi bắt đầu - đạt tới mức bình thường trước khi bắt đầu và số lượng tế bào tủy thân máu ngoại vi có thể tăng gấp 60 lần trước điều trị và số lượng tế bào tủy thân máu ngoại vi có thể tăng gấp 20 đến 25 lần.

Đối với người giảm bạch cầu trung tính có đợt trong khi đồng hòa trị liệu chống ung thư, cho bằng Filgrastim với liều 12 microgam/kg/ngày trong vòng 12 giờ sau khi bắt đầu đợt điều trị bằng hóa trị liệu này. 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.

Trong trường hợp 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 tái dụng. Sự liên quan trên lâm sàng khi tiêm tĩnh mạch, nhiều hơn 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 ngắn hạn, liều tiêm dưới da 230 microgam/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 đạt tới mức vượt qua và số lượng bạch cầu trung tính đã trở lại mức bình thường. Sau khi dùng hòa trị liệu, ung thư bạch cầu, thời gian ung thư bạch 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 tủy cấp có thể lâu hơn (lên đến 38 ngày) tùy thuộc vào cấp độ và phân độ tế bào tủy.

Ở bệnh nhân dùng hòa trị liệu độc tế bào, số lượng bạch cầu trung tính tăng thấp 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. Ngay từ liều 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 50 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 filgrastim 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 x 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 x 10 ⁹ /lít, quá 3 ngày liên tiếp	Ngưng điều trị
Nếu số lượng của bạch cầu trung tính giảm < 1,0 x 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 x 10⁹/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 x 10⁹/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 dược động học và dược 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 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 x 10⁹/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 x 10⁹/lít. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều yêu cầu là 30 MU (300 microgam)/ngày, từ 1 - 7 ngày, mỗi tuần để duy trì bạch cầu trung tính tuyệt đối > 2,0 x 10⁹/lít, với tần suất liều trung bình là 3 ngày mỗi tuần. Có thể yêu cầu dùng lâu dài, để duy trì số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối > 2,0 x 10⁹/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

0134
ÔNG
PH
GHỆ S
NAN
HỒ

một số tế bào nhân tạo mới, nhưng các nghiên cứu đã
biểu hiện được thực hiện trong nhóm này và do đó hiện
tại đang chờ đợi để chờ đợi tiếp.

Các nghiên cứu đang nghiên cứu các bệnh nhân suy
chức thận hoặc gan nặng, cho thấy dữ liệu về được
đồng học và được lực học ở các bệnh nhân này tương
tương ở người bình thường, trong những trường hợp này
không cần điều chỉnh liều.

Liều dùng cho bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính mạn
hạn trọng:

Ở 5% các bệnh nhân trở 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 các liều đã
được xác định rõ cho nhóm tuổi này, bao gồm hầu hết
các bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh.
Không thấy có sự khác biệt nào về số liệu an toàn đối
với bệnh nhân được điều trị bệnh giảm bạch cầu trung tính
nặng.

Các dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân cho thấy
rằng an toàn và hiệu quả khi dùng Filgrastim cho người
bệnh về trẻ em tương tự như khi dùng hòa tỷ hiện độc tế
bào.

Liều khuyến dùng cho bệnh nhân trong tư với liều
khuyến dùng ở người lớn khi điều trị hòa tỷ hiện độc tế
bào ác chế miễn dịch.

Liều với bệnh nhân nhiễm HIV:

Liều với giảm bạch cầu trung tính: Liều khởi đầu
khuyến cáo là 0,1 MU/kg/ngày (1 microgam/kg/ngày),
điều chỉnh hàng ngày nếu điều trị điều trị 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
đủ tỷ (số lượng bạch cầu trung tính $> 2,0 \times 10^9/lit$).

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.

Chỉ số lượng bạch cầu trung tính bình thường, khi
giảm bạch cầu trung tính được phục hồi, hiện tại luôn có
hiệu quả để duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình
thường nên được thiết lập. Liều khởi đầu điều chỉnh cho
lên liều thay thế hàng ngày khuyến cáo là 30 MU (300
microgam/kg/ngày) nếu điều trị điều trị. 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 $> 2,0 \times 10^9/lit$. Trong các nghiên cứu
lâm sàng, liều yêu cầu là 30 MU (300 microgam/kg/ngày,
từ 1-7 ngày, mỗi tuần để duy trì bạch cầu trung tính
tuyệt đối $> 2,0 \times 10^9/lit$, với tần suất hiện trung bình là 2
ngày một tuần. Có thể yêu cầu dùng liều bắt đầu duy trì
số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $> 2,0 \times 10^9/lit$.

Hướng dẫn pha loãng: Khi cần, thuốc tiêm Filgrastim
(Filgrastim) có thể được pha loãng với dung dịch
glucose 5%. Filgrastim sau khi đã pha loãng ở nồng độ 2
- 12 microgam/ml, với glucose tiêm 5% (vẫn có thêm

Liều bắt đầu của Filgrastim không nên dùng trước ít nhất
24 giờ sau khi ngừng hòa tỷ hiện độc tế bào. Có thể nên
điều trị hoặc trên tinh mạch hàng ngày trong thời gian
ngày 20 phút, pha loãng thuốc trong dung dịch glucose
5% (xem hướng dẫn pha loãng).

Khi điều trị bệnh nhân bạch cầu trung tính đã vượt quá
thì cần điều chỉnh liều hàng ngày, Filgrastim tùy theo đáp
ứng của bạch cầu trung tính theo bảng sau:

Liều điều trị	Số lượng bạch cầu trung tính	Diễn biến Filgrastim
Nếu số lượng của bạch cầu trung tính vẫn duy trì $> 1,0 \times 10^9/lit$ qua 3 ngày	Nếu số lượng của bạch cầu trung tính $> 1,0 \times 10^9/lit$	Ngừng điều trị
Nếu số lượng của bạch cầu trung tính giảm $< 1,0 \times 10^9/lit$ trong thời gian điều trị, tăng liều từ mức các được vừa nêu	Nếu số lượng của bạch cầu trung tính giảm $< 1,0 \times 10^9/lit$	Giảm mỗi ngày đến 0,2 MU/kg/ngày (2 microgam/kg/ngày)

**Bệnh nhân suy giảm bạch cầu trung tính mạn tính
nhiễm trùng:**

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
theo tài.

Giảm bạch cầu trung tính tự phát hoặc có chu kỳ: Liều
khởi đầu khuyến cáo là 0,2 MU/kg/ngày (2
microgam/kg/ngày) tiêm dưới da, một liều duy nhất
hoặc chia làm nhiều liều theo tài.

Điều chỉnh liều: Filgrastim cần tiêm dưới da hàng ngày
cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính đạt được và
đủ tỷ trên mức $1,5 \times 10^9/lit$. 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 lên
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 $1,5 - 10 \times 10^9/lit$.

Ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, liều lượng có thể
tăng nhanh hơn. Trên thí nghiệm lâm sàng cho thấy có
đến 97% số bệnh nhân có đáp ứng, đã đạt tỷ hiện 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
nhiễm trùng chưa được thiết lập.

Những trường hợp dữ kiện khác: Điều trị bằng Filgras-
tim 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
phụ động và tích 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.
Để có các thí nghiệm lâm sàng của Filgrastim đối với

0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
1,1
1,2
1,3
1,4
1,5
1,6
1,7
1,8
1,9
2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
3,9
4,0
4,1
4,2
4,3
4,4
4,5
4,6
4,7
4,8
4,9
5,0
5,1
5,2
5,3
5,4
5,5
5,6
5,7
5,8
5,9
6,0
6,1
6,2
6,3
6,4
6,5
6,6
6,7
6,8
6,9
7,0
7,1
7,2
7,3
7,4
7,5
7,6
7,7
7,8
7,9
8,0
8,1
8,2
8,3
8,4
8,5
8,6
8,7
8,8
8,9
9,0
9,1
9,2
9,3
9,4
9,5
9,6
9,7
9,8
9,9
10,0

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 làm bằng thủy tinh hoặc nhựa plastic thường dùng.

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

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 100×10^9 /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 50×10^9 /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 > 70×10^9 /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 mạnh 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 < $100.000/mm^3$) 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 tăng 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 Kost-

3063
TY
AN
INH HO
NGEN
CHU

mann 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 phôi 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 kỳ 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 sĩ hoặc dược sĩ 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 dược (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 dược (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,

đó thay theo các chỉ tiêu như sức không thay có độ
thích độc tính gây quái thai ở chuột và thỏ. Tăng tần suất
thử nghiệm đã được đưa ra để thử nghiệm không có
đang thì nào được báo cáo.

ở phần này có thể khả năng gây có ảnh hưởng trên thai
khi dùng filgrastim phải được cân nhắc kỹ theo tài liệu
của việc điều trị.

Thận nữ cho con bú:

Thận nữ filgrastim có được bài tiết qua sữa người bú
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:

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

THẬN NỮ CHO CON BÚ:

Chưa rõ hiện lực và độ an toàn của thuốc khi dùng trong
ngày với hóa trị liệu độc tính suy giảm tuy không
khiến tổn thương filgrastim trước 24 giờ sau khi ngừng
hóa trị liệu. Vì các tế bào đang tự đang phân chia cực kỳ
nhiều, cần 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 miễn khác, nhưng chưa được nghiên cứu.

Một số bệnh nhân khi dùng chung filgrastim và
2-fluorouracil, cho thấy tình trạng giảm bạch cầu cũng
trở nên nghiêm trọng.

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

Thận thận trọng khi dùng cùng với các thuốc có thể gây
tăng giải phóng bạch cầu trung tính như lipo-

TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc báo ngại cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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 hóa như là chứng khó tiêu ở mức độ
nhẹ hoặc vừa.

Trên các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có kiểm soát
giải 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 filgrastim (placebo) kết hợp với hóa trị liệu có liên
so sánh nhau, bao gồm: buồn nôn và nôn, tăng tốc tiêu
chảy một mới, chán ăn, viêm niêm mạc, nhức đầu, ho,

trầm cảm dẫn tới bệnh bạch cầu hay không. Khi nghiên cứu
những bệnh nhân này nên được đánh giá về hình thái
bộ của tủy xương và làm các xét nghiệm về di truyền
học tế bào tủy xương cách thời gian đều đặn (khoảng
mỗi 12 tháng).

Các vấn đề khác biệt khác:

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

Filgrastim dẫn đến số tác động lên các tế bào dẫn động
của bạch cầu đa nhân trung tính, dựa vào tần số
bạch cầu đa nhân trung tính. Do đó ở những bệnh nhân
bị giảm các tế bào dẫn động (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 chấp
xương khả quan.

Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm HIV:

Đảm bảo máu.

Số lượng bạch cầu trung tính trung tính (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
nhẹ và tăng số lượng bạch cầu trung tính ở thời điểm
đầu dùng filgrastim. Nếu số lượng bạch cầu trung
tính tuyệt đối bằng ngày, ngày 2-3 đầu tiên dùng filgras-

tim. Sau đó, số lượng bạch cầu trung tính được đo ít nhất
hai lần một tuần, trong hai tuần đầu tiên và sau đó một
lần một lần trong tuần tiếp theo. Trong thời gian
đang thuốc nên tiếp tục với liều filgrastim 30 MJ (300

microgram) ngày, có thể có dao động lên 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
đó ngay lập tức trước khi dùng filgrastim.

Biến hiện mạnh gặp chóng lại vật chất (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 buy động tế
bào gốc thân vào máu ngoại vi: việc lựa chọn phương
pháp buy 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 khỏe mạnh dưới 16 tuổi hoặc trên 60
tuổi.

Thận trọng đặc biệt 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 cân nhắc khả năng nguy cơ và lợi ích.

Thận nữ có thai:

Tình an toàn của filgrastim chưa được xác định ở phụ nữ

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 thở 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 cam, 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.

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, Quận 9, Tp. HCM.

Những phân tử khác được mô tả là gan to và giảm tiểu cầu. Có gặp nhức đầu và tiểu chảy khi khởi đầu dùng thuốc với tần số > 10%. Các triệu chứng chảy máu cam, tiểu tiện 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, gamma-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 liều trị với filgrastim và có tần số dưới 2% số bệnh nhân trong chúng giảm bạch cầu trung tính mạn tính nghiêm trọng như phần lớn tại chỗ tiêm, như đau, gan to, đau khớp, tăng tốc, loãng xương và ngoại ban.

Có gặp một số trường hợp viêm mạch máu ở da sau khi dùng kết cấu 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 chống viêm giảm đau không có thuộc phiên (như paracetamol). Tuy nhiên cũng có khi đau xương quá nặng, đòi hỏi phải dùng các loại giảm đau có thuộc phiên và đôi khi phải ngưng 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 phải tiêm tại chỗ có các mạch máu viêm, phản ứng 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 từ miệng hay viêm da.

Các phản ứng kiến kiến phụ và dị ứng cũng thường gặp khi dùng filgrastim tiêm tĩnh mạch. Để số các trường hợp phản ứng xảy ra trong vòng 30 phút đầu sau khi tiêm. Triệu chứng thường hết sau khi dùng khángιστα-
min, steroid, thuốc giãn phế quản và/hoặc epinephrin (adrenaline), tuy nhiên có đến đến 50% bị tái phát.

Giảm tiểu cầu, trong đó số các trường hợp, được xử trí bằng giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc.

Zân xuất tại
HAHOEN
CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC
DUỐC HAHOEN
Địa chỉ: Lô 1 - 5C, Khu Công Nghệ Cao, Phường Tăng Nhơn Phú A, Quận 9, TP. HCM.

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, lactate-dehydrogenase (LDH) và phosphatase kiềm, gamma-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 (chứng loạn huyết tĩnh mạch và những rối loạn thể tích dịch) đôi khi xảy ra ở những bệnh nhân ghép tủy xương từ thân sau khi điều trị hóa trị liệu liều cao. Đôi khi có giảm huyết áp thoáng qua không cần điều trị lâm sàng.

Hơn nữa, viêm mạch máu đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị filgrastim. Có các viêm mạch máu đã 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 ngoài lớn (ARDS), có thể từ vong.

Để xảy ra trường hợp phản ứng giữa mạch ghép và mô bệnh nhân (GVHD - Graft Versus Host Disease) dẫn đến từ vong ở bệnh nhân sử dụng filgrastim sau ghép tủy xương dị thể.

Phản ứng dị ứng: phản ứng kiến kiến dị ứng, bao gồm ngứa, mẩn, phát ban, nổi mề đay, phù mạch, chứng khó thở 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, yếu là đau xương và đau cơ từ nhẹ đến vừa phát. 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 chấn động 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, thị 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 khả năng hướng giảm theo thời gian.
Những phản ứng có hại hay gặp nhất là đau xương và đau cơ-xương