

Rx – Thuốc bán theo đơn

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Tham khảo thêm thông tin thuốc từ bác sỹ/ dược sỹ

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

grafeel

Thuốc tiêm Filgrastim

(Yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt ở người dạng tái tổ hợp (rh-G-CSF))

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi ml dung dịch thuốc tiêm chứa Recombinant Human Granulocyte-Colony Stimulating Factor (rh-G-CSF) 300 mg
Tá dược: D-Sorbitol EP, Polysorbate 80 EP, Sodium acetate Trihydrate EP, Glacial Acetic Acid EP, nước pha tiêm USP vừa đủ 1 ml.

DẠNG BẢO CHẾ: Dung dịch thuốc tiêm không màu.

QUY CÁCH DÙNG GÓI

Hộp 1 lọ 1 ml dung dịch thuốc;

Hộp 1 bơm tiêm đồng sẵn 1 ml dung dịch thuốc.

CHỈ ĐỊNH

- Grafeel được chỉ định làm rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính và giảm tái biến số do giảm bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân ung thư đã qua trị liệu bằng các chất gây độc cho tế bào (ngoại trừ ung thư bạch cầu dạng tủy mạn tính và trẻ em khi hóa trị liệu là tương tự nhau.
Grafeel được chỉ định để duy động tế bào gốc trong máu ngoại vi (PBPC). Bệnh nhân, trẻ em hoặc người lớn, bị giảm bạch cầu trung tính nặng từ phát, bẩm sinh, hoặc theo chu kỳ, có lượng bạch cầu trung tính < 0,5 x 10^9/L có tiền sử nhiễm trùng nặng hoặc tái phát, điều trị lâu dài với Grafeel làm tăng số lượng bạch cầu trung tính và làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn liên quan.
Grafeel được chỉ định điều trị giảm bạch cầu trung tính dai dẳng (bạch cầu trung tính thấp hơn hoặc bằng 1,0 x 10^9/L ở bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển, để làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn khi các biện pháp để giảm bạch cầu khác không phù hợp.

THÔNG TIN CẦN BIẾT TRƯỚC KHI SỬ DỤNG

Chống chỉ định

Grafeel không dùng cho bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc. Grafeel không được dùng để lắng liểu hóa trị liệu dựa trên chế độ liều dùng đã được thiết lập.

Cần trong và cảnh báo

Phát triển tế bào ác tính

Yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt có thể kích thích sự tăng trưởng tế bào tủy xương trên in vitro, và tác động tương tự cũng được tìm thấy ở tế bào ngoại tủy xương trên in vitro. Tính an toàn và hiệu quả khi sử dụng Grafeel trên bệnh nhân bị hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu tủy mạn tính chưa được nghiên cứu.
Grafeel không được sử dụng cho những đối tượng trên. Cần thận trọng chẩn đoán phân biệt bệnh bạch cầu tủy xương cấp và mạn tính. Dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn bị giới hạn ở bệnh nhân bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính thứ phát. Grafeel nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân này. Tính an toàn và hiệu quả khi dùng Grafeel cho bệnh nhân bạch cầu tủy xương cấp tính tuổi < 55 tuổi có di truyền học tế bào bình thường (t(8;21), t(15;17) và inv(16) chưa được nghiên cứu.

Các thận trọng đặc biệt khác

Cần theo dõi mật độ xương ở bệnh nhân có tiền sử loãng xương trên bệnh nhân điều trị với Grafeel trong thời gian kéo dài hơn 6 tháng.

Hiếm gặp (>0,01% và < 0,1%) tác dụng phụ viêm phổi, đặc biệt là viêm phổi kẽ cũng được báo cáo sau khi sử dụng yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt ở người. Bệnh nhân có tiền sử viêm phổi thâm nhiễm hoặc viêm phổi sẽ có nguy cơ cao hơn. Các dấu hiệu viêm phổi ban đầu như sốt, khó thở và có đờm trắng X-quang thâm nhiễm phổi và tổn thương chức năng phổi là những dấu hiệu đầu tiên của hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS). Ngưng ngay Grafeel và đưa ra liệu pháp thích hợp.

Các thận trọng đặc biệt trên bệnh nhân ung thư

Tăng bạch cầu: Số lượng bạch cầu 100 x 10^9/L hoặc cao hơn được báo cáo ở < 5% bệnh nhân sử dụng Grafeel liều hơn hoặc 0,3mg/kg/ngày (3µg/kg/ngày). Không có tác dụng phụ nào có thể qui trực tiếp do sự tăng bạch cầu. Tuy nhiên, với các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự tăng bạch cầu nặng, cần kiểm tra số lượng bạch cầu theo khoảng thời gian trong quá trình điều trị với Grafeel. Nếu số lượng bạch cầu vượt quá 50 x 10^9/L sau khi đạt được mức độ mong muốn thấp nhất nên ngưng ngay điều trị với Grafeel. Tuy nhiên, trong thời gian sử dụng Grafeel để duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi, Grafeel có thể ngưng sử dụng giảm liều nếu số lượng bạch cầu tăng lên > 70 x 10^9/L

Các nguy cơ liên quan đến việc tăng liều hóa trị

Thận trọng đặc biệt khi điều trị cho bệnh nhân có liều hóa trị cao, vì việc cải thiện khối u chưa được rõ và lắng liểu hóa trị làm tăng độc tính trên tim, phổi, thần kinh và trên da.

Grafeel đơn trị liệu không ngăn chặn được sự giảm tiểu cầu và thiếu máu do hóa trị ức chế tủy. Vì bệnh nhân hóa trị với liều cao có thể có nhiều nguy cơ giảm tiểu cầu và thiếu máu. Cần theo dõi số lượng tiểu cầu và công thức máu thường xuyên. Cần đặc biệt chú ý khi sử dụng Grafeel đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu vì đây là nguyên nhân gây giảm tiểu cầu nghiêm trọng. Grafeel làm giảm thời gian và mức độ giảm tiểu cầu sau khi hóa trị ức chế tủy.

Các thận trọng đặc biệt khác

Tác động của Grafeel làm giảm các tế bào tủy xương gốc chưa được nghiên cứu. Grafeel tác động chủ yếu trên tế bào gốc của bạch cầu trung tính và sử dụng tác động này để làm tăng số lượng bạch cầu trung tính. Do đó, trên bệnh nhân bị giảm tế bào gốc tính đáp ứng bạch cầu trung tính có thể giảm đi (như điều trị bằng xạ trị hoặc hóa trị hay sự thâm nhiễm tế bào khối u vào tủy xương).
Tác động của Grafeel trên mảnh ghép đối vật chủ chưa được nghiên cứu. Các trường hợp đã gặp là di truyền học về dung nạp fructose. Grafeel có tá dược là sorbitol với nồng độ 50mg/ml. Trong đơn trị liệu bằng Grafeel, khi tiêm truyền toàn bộ thuốc sorbitol có trong dung dịch cho bệnh nhân, có thể dẫn đến độc tính lâm sàng liên quan. Do đó, cần thận trọng trên bệnh nhân có di truyền về dung nạp fructose.

Thận trọng đặc biệt trên bệnh nhân duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi.

Sự duy động
Chưa có so sánh ngẫu nhiên nào trên hai phương pháp duy động được sử dụng (Grafeel đơn trị liệu hoặc kết hợp với hoá trị ức chế tủy) trong cùng một nhóm bệnh nhân. Sự khác biệt về mức tế bào CD34 giữa các bệnh nhân và thử nghiệm ở phòng thí nghiệm cho thấy so sánh trực tiếp giữa các nghiên cứu khác nhau là rất khó. Do đó, khó có thể chọn được phương pháp nào là tốt nhất. Việc lựa chọn phương pháp duy động cần cân nhắc trong mối liên quan tới tổng thể điều trị cho từng bệnh nhân.

Trước khi sử dụng các chất gây độc cho tế bào

Bệnh nhân đã trải qua điều trị ức chế tủy có thể không duy động đủ tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi để đạt được mức thấp nhất mong muốn (≥ 2,0 x 10^6 CD34 tế bào/kg) hoặc tăng sự phục hồi của tiểu cầu ở mức tương tự.

Một số hóa chất điều trị có độc tính trên thận tế bào gốc máu và có thể là trên sự duy động tế bào gốc. Các hoá chất như melphalan, carmustine (BCNU), và carboplatin khi điều trị lâu ngày trước khi duy động tế bào gốc làm giảm số lượng tế bào gốc. Tuy nhiên, việc sử dụng melphalan, carboplatin hay BCNU cùng với Grafeel cũng hiệu quả trên sự duy động tế bào. Khi có kế hoạch cấy ghép các tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi nên tiến hành duy động tế bào gốc sớm trong suốt quá trình điều trị. Cần chú ý đặc biệt đến số lượng tế bào gốc được duy động ở mỗi bệnh nhân trước khi hóa trị liều cao. Nếu số lượng không đủ, theo tiêu chuẩn trên, phải thay đổi cách điều trị không cần xem xét nguồn cung cấp tế bào gốc.

Đánh giá số lượng tế bào gốc

Đánh giá số lượng tế bào gốc thu được ở bệnh nhân điều trị với Grafeel, cần chú ý đặc biệt đến phương pháp định lượng. Kết quả phân tích trên tế bào kế liên quan đến số lượng tế bào CD34 thay đổi tùy thuộc vào độ chính xác của phương pháp sử dụng và số lượng này dựa vào các nghiên cứu khác cần giải thích cẩn trọng.
Phân tích thống kê về mối liên quan giữa số lượng tế bào CD34 truyền lại và tỉ lệ phục hồi tiểu cầu sau khi hóa trị liều cao thì phức tạp nhưng chúng có liên hệ với nhau. Số lượng tối thiểu tế bào gốc cần là ≥ 2,0 x 10^6 tế bào CD34/kg đủ tái tạo máu. Số lượng vượt hơn số lượng trên có tương quan đến khả năng phục hồi nhanh hơn, và thấp hơn mức này thì hồi phục chậm hơn.

Thận trọng đặc biệt ở người cho tế bào trái qua sự duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi.

Sự duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi không mang lại lợi ích làm sáng tỏ cho người cho khỏe mạnh và chỉ vì mục đích cấy ghép tế bào gốc.

Sự duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi chỉ xét trên người cho có làm sáng bình thường và trong phòng thí nghiệm đủ tiêu chuẩn thực hiện sự cho tế bào gốc và phải đặc biệt chú ý đến đánh giá huyết học và bệnh nhiễm trùng.

Độ an toàn và hiệu quả của Grafeel chưa được đánh giá ở người cho bình thường < 16 tuổi hoặc > 60 tuổi.

Giảm tiểu cầu thoáng qua (tiểu cầu < 100 x 10^9/L) sau khi dùng Grafeel và tách lọc bạch cầu từ máu khoảng 35% bệnh nhân nghiên cứu. Trong số này, có 2 trường hợp được báo cáo có số lượng tiểu cầu < 50 x 10^9/L và được qui là do quá trình tách lọc bạch cầu từ máu.
Nếu cần phải hơn một lần tách lọc bạch cầu, phải đặc biệt chú ý đến số lượng tiểu cầu của người cho phải < 100 x 10^9/L trước khi tách lọc bạch cầu. Sự tách lọc bạch cầu từ máu không thực hiện được nếu số lượng tiểu cầu < 75 x 10^9/L.
Việc tách lọc bạch cầu từ máu không thực hiện được nếu người cho kháng đông máu hoặc có huyết tậ được ghi nhận trong cầm máu.
Grafeel sẽ ngưng sử dụng hoặc giảm liều nếu số lượng bạch cầu tăng lên > 70 x 10^9/L.

Người cho sử dụng yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt của người (G-CSF) nhằm duy động tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi nên được theo dõi cho đến khi chỉ số huyết học trở về bình thường. Chưa có báo cáo về bất thường huyết học ở người cho bình thường dùng Grafeel. Tuy nhiên, nguy cơ tăng động tủy cấp tính không thể loại trừ. Trung tâm tách máu cần ghi nhận hệ thống và theo dõi tế bào người cho để đảm bảo theo dõi độ an toàn trong thời gian dài.
Nhìn chung, trường hợp phải dialysis không tăng chứng và rất hiếm trường hợp vỡ lách được ghi nhận ở người cho (và ở bệnh nhân) sau khi sử dụng yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt ở người. Có một vài cao vỡ lách dẫn đến tử vong. Do đó, cần theo dõi kích thước lách cẩn thận (khám lâm sàng, siêu âm). Chẩn đoán vỡ lách nên được xem xét trên người cho và hoặc bệnh nhân có đau bất thường ở phần trái của bụng trên, đau đỉnh vai.

Những thận trọng đặc biệt trên người nhận tế bào gốc ở tuần hoàn ngoại vi được duy động bằng Grafeel

Dữ liệu hiện tại cho thấy tương tác miễn dịch giữa mô ghép tế bào gốc ở tuần hoàn ngoại vi và người nhận có thể liên quan đến tăng nguy cơ chống đối mô ghép tế bào và chủ cấp và mạn so với khi cấy tủy xương.

Những thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nặng

Số lượng tế bào máu

Cần theo dõi kỹ số lượng tiểu cầu đặc biệt trong tuần đầu tiên với Grafeel. Có thể ngưng điều trị hoặc giảm liều Grafeel khi bệnh nhân biểu hiện giảm tiểu cầu, biểu hiện số lượng tiểu cầu < 100.000/mm^3. Những huyết cầu khác cũng có thể thay đổi bao gồm tiểu cầu, và tăng tế bào gốc thoáng qua. Do đó điều trị theo dõi chặt chẽ lượng tế bào máu.

Sự biến đổi của bệnh bạch cầu hoặc hội chứng loạn sản tủy

Điều trị và chăm sóc đặc biệt cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn để phân biệt với các bệnh rối loạn tạo máu khác như thiếu máu bất sản, loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tủy. Làm công thức máu, đếm số lượng tiểu cầu, đánh giá hình thái học tủy xương và nhiễm sắc thể trước khi điều trị.

Trên thử nghiệm lâm sàng, hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu chiếm lần suất thấp (khoảng 3%) trong số các bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mạn tính nặng được điều trị bằng Grafeel. Báo cáo này chỉ thấy ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh. Hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu là những biến chứng tự nhiên của bệnh và không xác định được mối liên quan với Grafeel. Khoảng dưới 2% bệnh nhân được đánh giá về di truyền học tế bào là bình thường. Sau đó tìm thấy có bất thường bao gồm đa bội nhiễm sắc thể ở cấp số 7, đánh giá này được lặp lại nhiều lần. Nếu bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có di truyền học tế bào phát triển không bình thường. Việc tiếp tục sử dụng Grafeel nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích. Nên ngưng thuốc Grafeel nếu xảy ra hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu xảy ra. Hiện tại chưa xác định được khi điều trị lâu dài cho bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có làm bất thường di truyền học tế bào, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu hay không. Khi điều trị với Grafeel cần theo dõi hình thái tủy xương và di truyền học cho bệnh nhân.

Trên bệnh nhi bị giảm bạch cầu trung tính nặng mạn tính

65% bệnh nhân trong chương trình nghiên cứu là dưới 18 tuổi. Hiệu quả điều trị rõ ràng cho nhóm tuổi này, hầu hết các bệnh nhân đều bị bệnh giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh. Hồ sơ an toàn không có gì khác biệt khi điều trị bệnh nhi giảm bạch cầu trung tính mạn. Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng khi điều trị cho bệnh nhi cho thấy rằng độ an toàn và hiệu quả của Grafeel tương tự ở cả hai nhóm người lớn và trẻ em có điều trị hoá trị liệu. Liệu dùng cho trẻ em tương tự như ở người lớn có điều trị hoá trị ức chế tủy.

Trên bệnh nhân nhiễm HIV

Trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có phục hồi. Khi phục hồi sự giảm bạch cầu trung tính đạt duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình thường nên được xác định: Điều chỉnh liều xen kẽ mỗi ngày là 30MU (300µg)/ ngày bằng tiêm dưới da, có thể điều chỉnh liều cao hơn nếu cần thiết khác định được số lượng bạch cầu trung tính, để duy trì ở mức > 2,0 x 10⁹/L. Trên nghiên cứu lâm sàng, với liều điều trị 30MU (300µg)/ngày từ 1 đến 7 ngày mỗi tuần để duy trì số lượng bạch cầu trung tính > 2,0 x 10⁹/L. Trên nghiên cứu lâm sàng, hơn 90% bệnh nhân đáp ứng ở liều này đạt được mức phục hồi sự giảm bạch cầu trung tính trung bình khoảng 2 ngày. Trên một nhóm bệnh nhân (<10%), liều tăng lên 1,0MU (10µg)/kg/ngày để đạt được sự phục hồi của sự giảm bạch cầu trung tính.

Duy trì số lượng bạch cầu trung tính bình thường

Điều chỉnh liều xen kẽ mỗi ngày là 30MU (300µg)/ ngày bằng tiêm dưới da, có thể điều chỉnh liều cao hơn nếu cần thiết khác định được số lượng bạch cầu trung tính, để duy trì ở mức > 2,0 x 10⁹/L. Trên nghiên cứu lâm sàng, với liều điều trị 30MU (300µg)/ngày từ 1 đến 7 ngày mỗi tuần để duy trì số lượng bạch cầu trung tính > 2,0 x 10⁹/L, với lần số trung bình là 3 ngày mỗi tuần. Để duy trì được lượng bạch cầu trung tính > 2,0 x 10⁹/L đòi hỏi phải điều trị lâu dài.

Hướng dẫn sử dụng

Grafeel được sử dụng bằng cách tiêm dưới da hay truyền dưới da/ tĩnh mạch. Đường tiêm dưới da được ưa dùng hơn. Khi tiêm truyền, nên pha loãng với khoảng 20ml dung dịch glucose 5% để đạt được nồng độ 5–15µg/ml. Để ngăn ngừa sự hấp thụ Grafeel vào ống nhựa hay chai nhựa sử dụng khi tiêm truyền nên thêm albumin người vào dung dịch. Albumin huyết tương người nên thêm vào để dung dịch có nồng độ cuối là 2mg/ml.

Ví dụ: với thể tích bơm cuối cùng là 20ml và hàm lượng của Grafeel là 30MU (300mcg) nên thêm 0,2ml dung dịch Albumin huyết tương người 20%. Grafeel không chứa chất bảo quản.

Không được pha loãng Grafeel với dung dịch natri clorid 0,9%.

Tiêm truyền tĩnh mạch nên được thực hiện liên tục trong 30 phút hay trong vòng 24 giờ. Với chế phẩm có quy cách đóng lọ cho 1 lần sử dụng thì không nên lắc trước khi dùng. Láo lọ có thể làm thay đổi bản chất của hoạt chất (Thuốc tiêm Grafeel là dung dịch trong suốt và không màu). Nên loại bỏ phần thuốc không sử dụng còn lại trong lọ.

Quy tắc: Tác dụng quá liều của Grafeel chưa được xác định. Ngưng điều trị với Grafeel thường dựa trên kết quả làm giảm 50% lượng bạch cầu trung tính ở tuần hoàn ngoại vi trong vòng 1–2 ngày và sẽ trở lại bình thường trong vòng 1–7 ngày sau đó.

KHUYẾN CÁO

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Tham khảo thêm thông tin thuốc từ bác sĩ/ dược sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Tránh xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản ở 2-8°C. Không để đông lạnh

Dung dịch pha loãng Grafeel phải bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Tiếp xúc ngẫu nhiên với nhiệt độ đông lạnh thì không ảnh hưởng đến ổn định của Grafeel. Dung dịch pha loãng Grafeel có thể ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ 2-8°C. Về mặt vi sinh, Grafeel nên sử dụng ngay sau khi pha. Nếu không thể sử dụng ngay sau khi pha, thời gian và điều kiện bảo quản cho phép là trong 24 giờ ở 2-8°C. Trước khi sử dụng dung dịch phải được kiểm tra và đánh giá mức độ vô trùng.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

Nhà sản xuất:

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
Biologics, Survey No. 47, Bachupally (V), Bachupally (M),
Medchal Malkajgiri (Dist.), Telangana (State), India

NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 02/06/2022

BỘ TƯ LỆNH Y TẾ VIỆT NAM	Bộ Y tế
TRUNG ƯƠNG	Trung ương
TRUNG ƯƠNG	Trung ương