

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «12» _____ 09_____ 2018 г.
№ N016958

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Граноцит® 34

Торговое название

Граноцит® 34

Международное непатентованное название

Ленограстим

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 33,6 млн МЕ в комплекте с растворителем

Состав

Один флакон содержит

активное вещество - ленограстим 33,6 млн МЕ (263 мкг),
вспомогательные вещества: D-маннитол, полисорбат-20, L-аргинин, L-фенилаланин, L-метионин, кислота хлороводородная,
растворитель – вода для инъекций 1 мл.

Описание

Белый лиофилизированный порошок или масса.

Растворитель - Прозрачная, бесцветная жидкость без видимых частиц и без запаха.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.

Иммуностимуляторы. Колонистимулирующие факторы. Ленограстим.

Код АТХ L03AA10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Фармакокинетика Граноцита 34 зависит от дозы и времени.

При повторном введении (внутривенно и подкожно) пиковая концентрация в сыворотке (непосредственно после внутривенной инфузии или подкожной инъекции) пропорциональна введённой дозе. При повторном назначении Граноцита 34 теми же двумя путями введения признаки кумуляции отсутствуют.

В рекомендуемой дозе абсолютная биодоступность Граноцита 34 составляет 30%. Истинный объём распределения (Vd) составляет, приблизительно, 1 л/кг веса тела, а среднее время удержания в организме после подкожного введения приближается к 7 ч.

Выведение

Кажущийся период полувыведения Граноцита 34 из сыворотки (подкожное введение) в стадии насыщения (повторное введение) составляет 3-4 ч, а в случае повторной внутривенной инфузии короче (1-1,5 ч).

Плазменный клиренс rHu G-CSF возрастает в 3 раза (от 50 до 150 мл/мин) после повторного подкожного введения. Менее 1% ленограсима выводится с мочой в неизменённой форме, считается, что он метаболизируется до пептидов. Пиковая концентрация ленограсима в сыворотке приближается к 100 пг/мл/кг веса тела при многократных подкожных введениях рекомендуемой дозы. Отмечается положительное соотношение между дозой и концентрацией Граноцита 34 в сыворотке и между нейтрофильным ответом и общим количеством ленограсима в сыворотке.

Фармакодинамика

Граноцит®34 (rHu G-CSF) относится к группе цитокинов - биологически активных протеинов, которые регулируют дифференциацию и рост клеток.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

rHu G-CSF является фактором, стимулирующим клетки-предшественницы нейтрофилов, как показывает возросшее число клеток колониеобразующих единиц селезёнки (CFU-S) и клеток колониеобразующих единиц гранулоцитов-макрофагов (CFU-GM) в периферической крови.

Граноцит®34 вызывает заметное увеличение числа нейтрофилов в периферической крови в первые 24 часа после применения.

Увеличение числа нейтрофилов носит дозозависимый характер в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг/день. Повторное применение рекомендованных доз провоцирует усиленную ответную реакцию со стороны нейтрофилов. Нейтрофилы, производимые в ответ на Граноцит®34, обладают нормальными хемотаксической и фагоцитарной функциями.

Подобно другим гемопоэтическим факторам роста, G-CSF показал стимулирующие свойства на эндотелиальные клетки человека *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Использование Граноцита 34 у больных, подвергшихся трансплантации костного мозга или получивших цитотоксическую химиотерапию, ведёт к существенному сокращению периода нейтропении и связанных с ней осложнений.

Применение Граноцита 34 либо в качестве монотерапии, либо после химиотерапии мобилизует гемопоэтические клетки-предшественницы в периферической крови. Эти аутологические клетки-предшественницы периферической крови (КППК) можно собрать и инфундировать после высокодозовой цитотоксической химиотерапии, как вместо трансплантации костного мозга, так и в дополнение к ней.

Полученные в ходе мобилизации Граноцита 34, а затем повторно инфундированные КППК проявили способность восстанавливать гемопоэз и сокращать время приживания трансплантата, и в результате этого заметно сокращается число дней, необходимое для освобождения больного от зависимости трансфузий тромбоцитов по сравнению с пересадкой аутологического костного мозга.

Показания к применению

Взрослые, подростки и дети старше 2 лет для:

- сокращения длительности нейтропении у пациентов (с немиелоидной злокачественной опухолью), получающих миелосупрессивную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, и относимых к группе повышенного риска длительной и тяжёлой нейтропении
- сокращения длительности тяжёлой нейтропении и связанных с ней осложнений у пациентов, получающих стандартную цитотоксическую терапию в режимах, связываемых со значительным числом случаев фебрильной нейтропении
- мобилизации клеток-предшественников периферической крови (КППК) у пациентов и здоровых доноров

Способ применения и дозы

Лечение должно осуществляться совместно со специализированным онкологическим и/или гематологическим центром.

Граноцит®34 может вводиться в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии. Особенности обращения с препаратом или инструкции по приготовлению даны ниже.

Рекомендуемая дозировка Граноцита 34 составляет 150 мкг (19,2 млн МЕ) на 1 м² площади поверхности тела в сутки, что терапевтически эквивалентно 5 мкг (0,64 млн МЕ) на килограмм веса в сутки:

- после трансплантации костного мозга или стволовых клеток периферической крови
- после завершения стандартной цитотоксической химиотерапии
- во время мобилизации клеток-предшественников периферической крови после химиотерапии

Граноцит® 34 млн МЕ/мл назначается пациентам с площадью поверхности тела до 1,8 м².

Для мобилизации клеток-предшественников периферической крови при назначении Граноцита 34 в монотерапии рекомендуемая доза составляет 10 мкг (1,28 млн МЕ) на килограмм тела в сутки.

Взрослые

После трансплантации костного мозга или клеток-предшественников периферической крови Граноцит®34 вводится ежедневно в соответствии с рекомендуемой дозой 150 мкг (19,2 млн МЕ) на 1 м² площади поверхности тела в сутки во внутривенной инфузии в течение 30 минут, разбавленный физиологическим раствором, либо подкожно. Первую дозу не следует вводить в течение 24 часов с момента трансплантации костного мозга.

Лечение следует продолжать до ожидаемого максимального снижения уровня, пока количество нейтрофилов не станет стабильным, что позволит прекратить лечение. При необходимости лечение может продолжаться до 28 дней. Предполагается, что к 14 дню после трансплантации костного мозга у 50% пациентов будет наблюдаться нормализация количества нейтрофилов.

После окончания стандартной цитотоксической химиотерапии Граноцит®34 должен вводится ежедневно в рекомендованной дозе 150 мкг (19,2 млн МЕ) на 1 м² площади поверхности тела в сутки в виде подкожной инъекции. Первую дозу следует вводить не ранее, чем через 24 часа с момента завершения цитотоксической химиотерапии (см. «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Следует продолжать ежедневное введение препарата Граноцит®34 до максимального снижения уровня, пока количество нейтрофилов не станет стабильным, что позволит прекратить лечение. При необходимости лечение может продолжаться до 28 дней.

Транзиторное повышение количества нейтрофилов может произойти в первые два дня лечения. Однако следует продолжать введение Граноцита 34, так как это способствует более раннему достижению максимального снижения и более быстрому выздоровлению.

При мобилизации клеток-предшественников периферической крови

После химиотерапии Граноцит® 34 должен применяться ежедневно в рекомендованной дозе 150 мкг (19,2 млн МЕ) на 1 м² площади поверхности тела в сутки в виде подкожной инъекции, начиная с первого по пятый день после завершения химиотерапии, согласно назначенной химиотерапии.

Лечение Граноцитом 34 следует продолжать до заключительного лейкофереза.

Лейкоферез производится после увеличения количества лейкоцитов с максимально низкого уровня или после определения количества CD34⁺ клеток крови с помощью утвержденных методик. Для пациентов, которые не проходили интенсивный курс химиотерапии ранее, часто достаточно проведения одного лейкофереза для достижения минимально необходимого количества ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на килограмм).

Для мобилизации клеток-предшественников периферической крови при назначении Граноцита 34 в монотерапии, препарат вводится ежедневно в рекомендованной дозе 10 мкг (1,28 млн МЕ) на килограмм веса тела в сутки в виде подкожной инъекции в течение 4-6 дней. Лейкоферез следует проводить между 5 и 7 днем.

Для пациентов, которые не проходили интенсивный курс химиотерапии ранее, часто достаточно проведения одного лейкофереза для достижения минимально необходимого количества ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на килограмм).

Здоровым донорам назначается 10 мкг/кг ежедневно подкожно в течение 5–6 дней. Этого достаточно, чтобы достичь $\geq 3,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на килограмм веса тела, после проведения одного лейкофереза в 83% случаев и двух в 97% случаев.

Пожилые пациенты

Клинические исследования Граноцита 34 включают небольшое количество пациентов, чей возраст достигал 70 лет. Специальных исследований с участием таких пациентов проведено не было, поэтому специальные рекомендации относительно дозы не могут быть даны.

Дети

Детям старше двух лет и подросткам назначаются такие же дозы, как и взрослым, для сокращения продолжительности нейтропении у больных, проходящих миелосупрессивную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, или у больных после цитотоксической химиотерапии.

Доступные данные о дозах, используемых для мобилизации клеток-предшественников периферической крови у взрослых, являются ограниченными.

Безопасность и эффективность Граноцита 34 для лечения детей младше 2 лет не были установлены.

Граноцит[®] 34 млн МЕ/мл может назначаться пациентам с площадью поверхности тела до 1,8 м².

Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны ниже.

Специальные меры по удалению отходов

Любой неиспользованный препарат/раствор или отходные материалы следует уничтожить в соответствии с местными правилами.

Инструкции по приготовлению

Флаконы Граноцита 34 предназначены исключительно для однократного пользования.

Прежде, чем вводить подкожно или внутривенно, Граноцит[®] 34 необходимо восстановить.

Приготовление восстановленного раствора Граноцита 34

Используя градуированный шприц с насаженной на него иглой, в асептических условиях полностью извлеките содержимое одной ампулы растворителя для Граноцита 34. Введите всё содержимое шприца в соответствующий флакон Граноцита 34.

Используя иглу 19G, предусмотренную в упаковке, и предварительно заполненный одноразовый шприц с растворителем для Граноцита 34, готовый для немедленного использования, добавьте с соблюдением правил

асептики экстрагируемое содержимое одного предварительно заполненного шприца растворителя для Граноцита 34 во флакон Граноцита 34.

Необходимо слегка встряхнуть до полного растворения. Не следует сильно встряхивать. Восстановленный раствор для парентерального введения выглядит прозрачным и не содержит частиц. Восстановленный раствор желательно использовать сразу же после приготовления. Условия хранения восстановленного/разведённого лекарственного препарата см. в разделе «Условия хранения».

Приготовление для подкожного введения

Приготовьте восстановленный раствор Граноцита 34, как описано выше. Сохраняя иглу и шприц присоединёнными к флакону, извлеките из флакона требуемый объём восстановленного раствора. Смените иглу, использованную для восстановления, и насадите на шприц иглу, пригодную для подкожной инъекции.

Удерживая иглу 19G и шприц, прикрепленные к флакону, извлеките необходимый объём восстановленного раствора из флакона. Замените иглу, используемую для восстановления, и установите шприц с иглой 26G, предусмотренный для подкожной инъекции.

Вводите сразу же в виде подкожной инъекции.

Приготовление инфузионного раствора для внутривенного введения

Когда Граноцит® 34 для внутривенного введения требуется развести после восстановления. Приготовьте восстановленный раствор Граноцита 34, как описано выше. Сохраняя иглу и шприц присоединёнными к флакону, наберите из флакона требуемый объём восстановленного раствора.

Развести восстановленный раствор Граноцита 34 до требуемой концентрации, путем инъекции требуемого объёма либо в 0,9% раствор хлорида натрия, либо 5% раствор декстрозы. Ввести внутривенно.

Граноцит® 34 совместим с применяемыми для инъекций наборами после растворения в 0,9% растворе натрия хлорида (поливинилхлоридный мешок или стеклянные флаконы) или в 5% растворе декстрозы (стеклянные флаконы).

Разбавление Граноцита 34 миллиона МЕ/мл до конечной концентрации менее 0,32 миллиона МЕ/мл (2,5 мкг/мл) не рекомендуется. 1 флакон с восстановленным Граноцитом 34 миллиона МЕ/мл не следует разбавлять более чем на 100 мл.

Побочные действия

Профиль безопасности у детей, подростков и взрослых сопоставим.

Трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что среднее число тромбоцитов было ниже у пациентов, которым вводили Граноцит® 34, по сравнению с пациентами из группы плацебо без увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с потерями крови;

среднее количество дней между трансплантацией и последнего вливания тромбоцитов было одинаковым в обеих группах (см. «Особые указания»).

Трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови и нейтропения, вызванная химиотерапией

Клинические исследования показали, что частота зарегистрированных нежелательных явлений (15%) была одинакова как у пациентов, которым вводили Граноцит® 34, так и у пациентов в группе плацебо.

Эти побочные явления были типичны для такого типа лечения и для онкологических пациентов после химиотерапии.

Самыми распространенными побочными явлениями были инфекция/воспалительный процесс ротовой полости, сепсис и инфекции, лихорадка, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, сыпь, алопеция и головная боль.

Мобилизация стволовых клеток периферической крови у здоровых доноров

Самые распространенные нежелательные явления были преходящими и от легкой до умеренной степени: боль, включая боль в костях, боль в спине, астения, лихорадка, головная боль и тошнота, повышение уровня АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Связанная с аферезом тромбоцитопения и лейкоцитоз были обнаружены в 42% и 24% случаев соответственно.

Частые, но, как правило, бессимптомные случаи спленомегалии и очень редкие случаи ее разрыва также были зафиксированы.

Были зафиксированы редкие легочные побочные действия в виде одышки, гипоксии, кровохарканья, включая очень редкие случаи острого респираторного дистресс-синдрома (см. «Особые указания»).

Аллергические реакции, включая анафилаксию, встречались очень редко после первого подкожного введения ленограстима.

Жизнеугрожающие лекарственные побочные реакции в постмаркетинговом периоде

В постмаркетинговом периоде после назначения Г-КСФ, в основном у онкологических пациентов, получающих химиотерапию сообщалось о нечастых случаях ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) синдрома повышенной проницаемости капилляров, которые могли быть жизнеугрожающими в случае замедления с терапией (см. «Особые указания»).

Частота возникновения побочных явлений, зафиксированных во время клинических исследований и во время наблюдения в постмаркетинговом периоде

Очень часто ($\geq 10\%$)

- повышение уровня ЛДГ
- лейкоцитоз, тромбоцитопения
- головная боль, астения
- боль в костно-мышечной системе (включает боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию и боль в конечности)

- повышение уровня АСТ/АЛТ (было выявлено транзиторное повышение уровня АСТ и/или АЛТ. В большинстве случаев нарушение функции печени нормализуется после прекращения применения ленограстима)

- повышение уровня щелочной фосфатазы

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- увеличение размера селезенки

- абдоминальная боль

- боль (риск появления повышается в тех случаях, когда наблюдается повышение уровня лейкоцитов, особенно, когда их уровень $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$)

- реакция в месте введения

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- синдром повышенной проницаемости капилляров (сообщалось о постмаркетинговых случаях жизнеугрожающего синдрома повышенной проницаемости капилляров (см. «Особые указания»))

Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$)

- отек легких (некоторые зафиксированные случаи респираторных нарушений привели к респираторной недостаточности или к острому респираторному дистресс-синдрому, которые могут быть фатальными)

- интерстициальная пневмония

- легочные инфильтраты

- фиброз легких

Очень редко ($\leq 1/10\ 000$)

- разрыв селезенки (был зафиксирован у здоровых доноров или пациентов получающих Г-КСФ (см. «Особые указания»))

- кожный васкулит

- синдром Свита, узловая эритема и гангренозная пиодермия в основном проявлялись у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями, что связано с нейтрофильным дерматозом, но также были обнаружены у пациентов с доброкачественной нейтропенией

- синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)

- аллергическая реакция, анафилактический шок

Не известно

- Гломерулонефрит

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных явлениях после регистрации медицинского препарата. Это обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения риск/польза медицинского препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ленограстиму или к любому из вспомогательных веществ

- для интенсификации доз цитотоксической химиотерапии выше установленных доз и режимов дозирования, так как это лекарственное

средство может снизить миелотоксичность, но не общую токсичность цитотоксических лекарственных средств

- одновременное применение с цитотоксической химиотерапией
- миелоидные злокачественные заболевания, отличные от острой миелоидной лейкемии *de novo*
- больные младше 55 лет с острой миелоидной лейкемией *de novo* и/или с острой миелоидной лейкемией *de novo* с хорошей цитогенетикой, то есть t (8;21), t (15;17) и inv (16)

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется применять Граноцит®34 в течение 24-часового периода, предшествующего химиотерапии, а также 24-часового периода, следующего после завершения химиотерапии, из-за повышенной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии.

Возможные взаимодействия с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами ещё подлежат клиническому исследованию.

Особые указания

Рост злокачественных клеток

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) могут привести к росту миелоидных клеток *in vitro*. Такой же эффект может наблюдаться в некоторых немиелоидных клетках *in vitro*.

Безопасность и эффективность Граноцита 34 у пациентов с миелодиспластическим синдромом или вторичным острым миелоидным лейкозом или хроническим миелоидным лейкозом не были установлены. Поэтому, его не следует назначать по данным показаниям. Особое внимание должно уделяться дифференциации диагноза бластной трансформации хронического миелоидного лейкоза от острого миелоидного лейкоза.

Клинические исследования не установили, влияет ли Граноцит® 34 на переход миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз.

Поэтому, следует с особой осторожностью назначать Граноцит® 34 любым пациентам с пре-злокачественным миелоидным состоянием. Так как некоторые опухоли с неспецифическими характеристиками могут выделять исключительно рецептор Г-КСФ, следует наблюдать пациентов, находящихся одновременно на лечении rHuГ-КСФ на внезапное возобновление роста опухоли.

У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)

Повышенный риск вторичного миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома, связанный с Г-КСФ, был подтвержден у детей с ОЛЛ. Сопоставимый риск был выявлен при систематическом обзоре 25 рандомизированных контролируемых исследований у 12 804 взрослых пациентов с солидной опухолью или лимфомой; однако этот риск не имел негативного влияния на отдаленные исходы. Следовательно,

Граноцит®34 следует назначать детям, особенно с благоприятным долгосрочным прогнозом, только после тщательной оценки баланса кратковременной пользы в сравнении с долгосрочным риском.

Лейкоцитоз

Во время клинических исследований количество лейкоцитов более чем $50 \times 10^9/\text{л}$ не было обнаружено у 174 пациентов, которым вводили 5 мг/кг в сутки (0,64 млн МЕ/кг в сутки) вслед за трансплантацией костного мозга. Количество лейкоцитов $70 \times 10^9/\text{л}$ или более было обнаружено у менее чем 5% пациентов, получавших цитотоксическую химиотерапию и которым вводили Граноцит®34 в дозе 5 мг/кг в сутки (0,64 млн МЕ/кг в сутки). Никаких побочных явлений, непосредственно соотносимых с этой степенью лейкоцитоза обнаружено не было. Ввиду потенциального риска, связанного с тяжелым лейкоцитозом, подсчет количества лейкоцитов следует, тем не менее, проводить регулярно во время лечения Граноцитом 34.

Если количество лейкоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ после предполагаемого максимального снижения уровня, применение Граноцита 34 должно быть прекращено немедленно.

При мобилизации клеток-предшественников периферической крови, Граноцит®34 следует отменить, если количество лейкоцитов превышает $70 \times 10^9/\text{л}$.

Нежелательные явления со стороны легких

Редкие нежелательные явления со стороны легких ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$), в частности, интерстициальная пневмония, отмечены после введения Г-КСФ.

Риск этих эффектов может возрасти у пациентов с недавно выявленной легочной инфильтрацией или пневмонией.

Появление таких легочных симптомов или признаков, как кашель, лихорадка, одышка наряду с рентгенологическими признаками легочных инфильтратов и с нарушенной функцией легких может стать первым признаком острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Применение Граноцита 34 следует немедленно прекратить и начать необходимое лечение.

Трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови

Особое внимание должно уделяться восстановлению количества тромбоцитов, так как двойное слепое плацебо контролируемое исследование показало, что среднее количество тромбоцитов у пациентов, получавших Граноцит® 34 ниже, чем у получающих плацебо.

Влияние Граноцита 34 на частоту и тяжесть острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» не было точно установлено.

Применение во время стандартной цитотоксической химиотерапии

Не рекомендуется применение Граноцита 34 в 24-часовой период до химиотерапии и в срок до 24 часов после завершения химиотерапии (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Безопасность назначения Граноцита 34 в комбинации с противоопухолевыми препаратами, которые имеют кумулятивную или преобладающую тромбоцитную линию миелотоксичности (нитросурейя, митомицин) не установлена. Назначение Граноцита 34 может усилить токсичность этих средств, особенно по отношению к тромбоцитам.

Риск, связанный с повышенными химиотерапевтическими дозами

Безопасность и эффективность Граноцита 34 необходимо установить в отношении интенсифицированной химиотерапии.

Его не следует назначать для сокращения интервалов между циклами химиотерапии сверх установленных ограничений и/или для увеличения дозы химиотерапии. Немиелоидная токсичность являлась ограничивающим фактором во II фазе исследования интенсификации химиотерапии с Граноцитом 34.

Меры предосторожности во время мобилизации клеток-предшественников периферической крови

Выбор метода мобилизации

Клинические исследования, проведенные с одной группой больных, показали, что уровень мобилизации клеток-предшественников периферической крови был выше, когда применялся Граноцит®34 после химиотерапии, чем, когда вводился без нее (исследования были проведены той же лабораторией). Однако при выборе одного из двух методов мобилизации следует принимать во внимание общие терапевтические цели для каждого пациента.

Раннее воздействие цитотоксических веществ и/или радиотерапия

Для пациентов, которые ранее прошли курс интенсивной миелосупрессивной химиотерапии и/или радиотерапии, может быть сложно, достигнуть минимального допустимого уровня клеток-предшественников периферической крови ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на кг) и таким образом добиться достаточного гематологического восстановления. Трансплантация клеток-предшественников периферической крови должна быть запланирована на ранний этап лечения, и особенное внимание должно уделяться количеству мобилизованных клеток-предшественников периферической крови перед назначением высоких доз для химиотерапии. Если результаты низкие, программа трансплантации клеток предшественников периферической крови должна быть заменена иным лечением.

Определение минимального количества клеток-предшественников

Особое внимание должно быть уделено методу количественного определения минимального количества клеток-предшественников периферической крови, так как результаты проточного цитометрического анализа клеток CD34⁺ варьируют в зависимости от лаборатории. Минимальное количество клеток CD34⁺ точно не установлено. Согласно результатам, опубликованным в литературе рекомендуемое минимальное количество необходимое для достижения приемлемого гематологического восстановления составляет $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на кг. Результаты

использования более чем $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клеток на кг связаны с быстрым восстановлением, включая восстановление количества тромбоцитов, в то время как более низкие показатели связаны с более медленным восстановлением.

У здоровых доноров

Мобилизация клеток-предшественников периферической крови, как процедура, не дающая непосредственных преимуществ здоровым людям, следует выполнять посредством четкого надлежащего определения границ в соответствии с национальными правилами по донорству костного мозга, там, где эти правила применимы.

У доноров в возрасте старше 60 лет эффективность и безопасность Граноцита 34 не установлена, поэтому данная процедура не рекомендована. В соответствии с национальными правилами и из-за недостатка исследований несовершеннолетние не могут являться донорами.

Мобилизация клеток-предшественников периферической крови может касаться только тех доноров, которые отвечают клиническим и лабораторным критериям, в частности, стандартным гематологическим критериям, необходимым для донорства костного мозга.

Значимый лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 50 \times 10^9$ /л) был обнаружен в 24% исследуемых случаев.

Связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л) была выявлена в 42% исследуемых случаев, и иногда среди этих случаев встречался уровень тромбоцитов меньше 50×10^9 /л, чему предшествовал лейкоферез без соответствующих клинических побочных явлений, который нормализовался во всех случаях. По этой причине лейкоферез не следует проводить у доноров, которые получали антикоагулянтную терапию или у которых имеются нарушения гемостаза. Если требуется больше одного лейкофереза, то особое внимание следует уделять донорам с количеством тромбоцитов менее 100×10^9 /л до афереза; как правило аферез не следует проводить, если количество тромбоцитов меньше 75×10^9 /л.

При выборе донора нужно принимать во внимание вид венозного доступа, и если возможно, избежать центральной катетеризации.

Преходящие цитогенетические изменения были выявлены у здоровых доноров после введения Г-КСФ. Возможные последствия этих изменений не известны.

На данный момент проводится долгосрочное наблюдение критериев безопасности у доноров. Тем не менее, риск активации клонов злокачественных миелоидных клеток невозможно исключить. Рекомендуется, чтобы центр афереза проводил систематическую запись и отслеживание доноров стволовых клеток на протяжении не менее 10 лет, для обеспечения мониторинга долгосрочной безопасности.

У здоровых доноров нежелательные явления со стороны легких (кровохарканье, легочное кровотечение, легочные инфильтраты, одышка и

гипоксия), были обнаружены в постмаркетинговом периоде. В случае подозреваемых или подтверждённых побочных явлений, связанных с легкими, необходимо прекратить лечение Граноцитом 34 и начать необходимое лечение.

Реципиенты аллогенных периферических стволовых клеток, полученных после мобилизации Граноцитом 34

Аллогенная пересадка стволовых клеток может иметь отношение к повышенному риску хронической реакции «трансплантат против хозяина», но данные, полученные в результате долгосрочных исследований, показали, что случаи отторжения трансплантата остаются редкими.

Другие особые указания

Безопасность и эффективность Граноцита 34 у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и почек не установлена.

У пациентов со значительно сниженными клетками-предшественниками костного мозга, (например, после предшествующей интенсивной радиотерапии/химиотерапии), реакция нейтрофилов иногда снижена и безопасность Граноцита 34 не установлена.

Частые, но, как правило, бессимптомные случаи спленомегалии и очень редкие случаи разрыва селезенки были обнаружены как у здоровых доноров, так и у пациентов после назначения Г-КСФ. Поэтому, размер селезенки подлежит тщательному мониторингу (например, с помощью медицинского осмотра, ультразвукового исследования). Разрыв селезенки устанавливается, если пациент жалуется на боль в верхней левой части живота или в верхней части плеча. Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался после назначения Г-КСФ и характеризовался гипотензией, гипоальбуминемией, отеком и гемоконцентрацией. Следует прекратить назначение ленограстима в случае возникновения симптомов повышенной проницаемости капилляров и начать соответствующее симптоматическое лечение, которое может потребовать необходимость интенсивного наблюдения.

Серповидно-клеточный криз может быть потенциально связан с использованием ленограстима у пациентов с серповидно-клеточным признаком или серповидно-клеточной анемией. Поэтому врачи должны проявлять осторожность при назначении Граноцита 34 у пациентов с серповидно-клеточным признаком или серповидно-клеточной болезнью.

Сообщалось о гломерулонефрите у пациентов и доноров, получавших Ленограстим. Как правило, случаи гломерулонефрита прекращаются после снижения дозы или отмены G-CSF. Рекомендуется мониторинг мочи.

Граноцит® 34 содержит фенилаланин, который может быть вреден пациентам с фенилкетонурией.

Состав колпачка предварительно заполненного шприца содержит латекс, который может вызвать серьезные аллергические реакции у предрасположенных людей.

Беременность

Достоверных данных о применении ленограсима беременными женщинами нет. В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность. Возможный риск для человека неизвестен. Не следует применять Граноцит® 34 во время беременности, если в этом нет абсолютной необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли ленограсим в грудное молоко человека. Не проводилось доклинических исследований по поводу выделения ленограсима с молоком. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии Граноцитом 34.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Исследований эффектов, оказываемых на способности, необходимые для управления автомобилем и рабочими механизмами, не проводилось.

Передозировка

Действие, оказываемое передозировкой Граноцитом 34, не установлено. Обычно, прекращение терапии Граноцитом 34 приводит к 50% снижению числа циркулирующих нейтрофилов в течение 1-2 дней с последующим, через 1-7 дней возвращением их на нормальный уровень. Число лейкоцитов около $50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали на 5 день лечения у одного из трёх больных, получавших самые высокие дозы Граноцита 34, равные 40 мкг/кг/сутки (5,12 млн. МЕ/кг/сутки). Применение препарата в дозе до 40 мкг/кг/сутки не сопровождалось появлением токсических побочных эффектов, за исключением болей в костях и мышцах.

Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат помещают во флаконы из прозрачного бесцветного стекла (тип 1, объемом 5 мл), закупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышечками.

По 1 мл растворителя помещают в ампулы из прозрачного бесцветного стекла (тип 1, объемом 2 мл).

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем помещают в пластиковый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 25 °С.

Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Приготовленный раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 ч.

Стабильность Граноцита 34 не нарушается при кратковременном воздействии на флаконы температуры до 30°C (не более 14 дней).

Снижения активности Граноцита 34 после разведения его до концентрации не менее, чем 0,32 МЕ/мл (2,5 мкг/мл) и при хранении разведенного раствора при температуре от 5°C до 25°C в течение 24 часов не наблюдалось.

Срок хранения

2,5 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 180 rue Jean Jaures, 94702 Maisons Alfort Cedex, France

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи АБ, Швеция

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com