Граноцит 34 — Granocyte 34 (Ленограстим) амп.

Сокращение периода нейтропении у больных(с немиелоидным злокачественным новообразованием крови), подвергающихся миелоаблативнойтерапии после пересадки костного мозга (ПКМ) и относимыхк группе повышенного риска длительной и тяжёлой нейтропении. Сокращение периода тяжёлойнейтропении и связанных с ней осложненийу больных,подвергающихся стандартной цитотоксической химиотерапии со значительной частотой развития фебрильной нейтропении. Мобилизация клеток-предшественниковпериферической крови (КППК)

Формы выпуска: лиофилизат

Состав

активное вещество — ленограстим (rHuG-CSF*) 33,6 млн МЕ (263 мкг),

вспомогательные вещества: D-маннитол, полисорбат-20,L-аргинин, L-фенилаланин, L-метионин, кислота хлористоводородная,

растворитель – вода для инъекций.

Описание

Белый лиофилизированный порошок или масса.

Растворитель — прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

Фармакологическое действие

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

rHu G-CSF является фактором, стимулирующимклетки-предшественницы нейтрофилов, как показывает возросшее число клеток колониеобразующихединиц селезёнки (CFU-S) и клеток колониеобразующих единицгранулоцитов-макрофагов (CFU-GM) в периферической крови.

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

Увеличение числа нейтрофилов носитдозозависимый характер в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг/день. Повторное применениерекомендованных доз провоцирует усиленную ответную реакцию со сторонынейтрофилов. Нейтрофилы, производимые в ответ на Граноцит® 34, обладаютнормальными хемотаксической и фагоцитарной функциями.

Подобно другим гемопоэтическим факторамроста, G-CSF оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки человекаin vitro.

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

Применение Граноцита 34 либо в качествемонотерапии, либо после химиотерапии мобилизует гемопоэтическиеклетки-предшественницы в периферической крови. Эти аутологические клетки-предшественницыпериферической крови (КППК) можно собрать и инфундировать после высокодозовойцитотоксической химиотерапии, как вместо трансплантации костного мозга, так и вдополнение к ней.

Полученные в ходе мобилизации Граноцита 34,а затем инфундированные КППК проявили способность восстанавливать гемопоэз исокращать время приживления трансплантата, и в результате этого сокращаетсячисло дней, необходимое для освобождения больного от зависимости трансфузийтромбоцитов, если сравнивать с пересадкой аутологического костного мозга.

В подгруппе больных старше 55 летположительный эффект от назначения Граноцита34 проявился в ускорении восстановления числа нейтрофилов, увеличении процентабольных без инфекционных периодов,сокращении инфекционного периода иperiода госпитализации, а также в

продолжительности внутривеннойантибиотической терапии. Однако эти положительные эффекты не сопровождались спадом процента тяжёлых или жизнеугрожающих инфекций, ни снижением связанной с инфекциями смертности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика Граноцита 34 зависит от дозы и времени.

При повторном введении (внутривенно иподкожно) максимальная концентрация в сыворотке (непосредственно послевнутривенной инфузии или подкожной инъекции) пропорциональна введённой дозе.При повторном назначении Граноцита 34 теми же двумя путями введения признакикумуляции отсутствуют.

В рекомендуемых дозах абсолютнаябиодоступность Граноцита 34 составляет30%. Истинный объём распределения (Vd)составляет, приблизительно, 1 л/кг веса тела, средний период пребывания ворганизме после подкожного введения приближается к 7 ч.

Истинный период полувыведения Граноцита 34 из сыворотки (подкожное введение) в стадиинасыщения (повторное введение) составляет 3 — 4 ч., а в случае повторнойвнутривенной инфузии он короче (1-1,5 ч).

Плазменный клиренс rHu G-CSF (рчГ-КСФ — рекомбинантныйчеловеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) возрастает в 3 раза(от 50 до 150 мл/мин) после повторного подкожного введения. Менее 1%ленограстима выводится с мочой в неизменённой форме, считается, что онметаболизируется до пептидов. Максимальная концентрация в сывороткеприближается к 100 пг/мл/кг веса тела при многократных подкожных введенияхрекомендуемой дозы. Отмечается положительное соотношение между дозой и концентрацией Граноцита 34 в сыворотке и между нейтрофильной реакцией и общим количеством ленограстима в сыворотке.

Показания к применению

— сокращение периода нейтропении у больных(с немиелоидным злокачественным новообразованием крови), подвергающихся миелоаблативнойтерапии после пересадки костного мозга (ПКМ) и относимыхк группе повышенного риска длительной и тяжёлой нейтропении

— сокращение периода тяжёлойнейтропении и связанных с ней осложненийу больных,подвергающихся стандартной цитотоксической химиотерапии со значительной частотой развития фебрильной нейтропении

— мобилизация клеток-предшественниковпериферической крови (КППК)

Противопоказания

— повышенная чувствительность к ленограстиму или к какому-либо из его компонентов

— для интенсификации доз цитотоксическойхимиотерапии выше установленныхдоз и режимов дозирования, так как это лекарственное средствоможет снизить миелотоксичность, но не общую токсичность цитотоксическихлекарственных средств

— одновременное применение с цитотоксической химиотерапией

— миелоидные злокачественные заболевания,отличные от острой миелоидной лейкемииde novo

— больные младше 55 лет с острой миелоиднойлейкемией de novo и/или с остроймиелоидной лейкемией de novo и хорошей цитогенетикой, то есть t (8;21), t (15;17) и inv (16)

— период лактации

Беременность и период лактации

Соответствующих данных о примененииленоградстима беременными женщинами нет.

В доклинических исследованиях была выявленарепродуктивная токсичность. Возможный риск для человека неизвестен.

Не следует применять Граноцит® 34 во время беременности, если в этом нетабсолютной необходимости.

Особенности влияния лекарственного средствана способность управлять транспортным средством или потенциально опаснымимеханизмами

Исследований эффектов, оказываемых наспособности, необходимые для управления автомобилем и рабочими механизмами, непроводилось, но учитывая побочные действия лекарственного средства следуетсоблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциальноопасными механизмами.

Способ применения и дозы

Терапию следует проводить только вспециализированном онкологическом илигематологическом центре.

Граноцит® 34 можно вводить в виде подкожной инъекции иливнутривенной инфузии.

Взрослые

При трансплантации периферических стволовыхклеток или костного мозга

Граноцит® 34 следуетприменять ежедневно в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м2поверхности тела в день, в 30-минутной внутривенной инфузии, разведённым визотоническом физиологическом растворе, или в виде подкожной инъекции. Не следует приступать к введению препарата впервые 24 часа инфузии костного мозга. Введение следует продолжать до

тех пор,пока не будет пройден ожидаемый минимум и число нейтрофилов не установится науровне, позволяющем прекратить лечение, при этом, если необходимо, максимальнаяпродолжительность ежедневного введения составляет 28 дней.

Предполагается, что к 14 дню послетрансплантации костного мозга у 50% больных число нейтрофилов восстановится.

При стандартной цитотоксическойхимиотерапии

Граноцит® 34 следуетприменять ежедневно в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м2 поверхностителела в день, в виде подкожной инъекции. Первая доза должна быть введена не ранее чем через 24 часов послецитотоксической химиотерапии. Максимальная продолжительность ежедневноговведения составляет 28 дней; применение Граноцита®34 следует продолжать до тех пор, пока не будетпройден момент предполагаемого максимального снижения числа нейтрофилов, и ихколичество не установится на уровне, позволяющем прекратить лечение.

Временное увеличение числа нейтрофиловвозможно в первые 1-2 дня лечения, тем не менее, прекращать лечение Граноцитом34 не следует, так как, в случае продолжения лечения последующее максимальноепадение числа нейтрофилов и восстановление их численности наступают, какправило, раньше.

При мобилизации клеток-предшественниц(КППК) периферической крови

После химиотерапии Граноцит® 34 следуетприменять ежедневно, в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м2поверхности тела в день, в виде подкожной инъекции, в течение 1-5 дней после завершенияхимиотерапии, согласно протоколу химиотерапии, применявшемуся для мобилизации.

Граноцит® 34 нужнопродолжать до последнего лейкафереза.

Лейкаферез следует проводить, когда вследза максимальным падением число нейтрофилов возрастает, или после определенияколичества CD34+ клеток в крови с помощью валидированного метода. Для больных,не получавших интенсивной химиотерпии, обычно, бывает достаточного

одноголейкафереза для получения минимального приемлемого количества (≥ 2,0x106 CD34+клеток /кг). При мобилизации КППК с помощью только одного Граноцита 34, последний следует вводить ежедневно в рекомендуемой дозе10 мкг (1,28 млн. МЕ) на кг веса тела в день, в подкожной инъекции, в течение 4-6 дней. Лейкаферез следует проводитьмежду 5 и 7 днями.

Для больных, не получавших интенсивнойхимиотерапии, часто бывает достаточного одного лейкафереза, чтобы добитьсянаименьшего приемлемого количества (e 2,0x106 CD34+ клеток/кг).

У здоровых доноров доза в 10 мкг/кг,вводимая подкожно ежедневно на протяжении 5-6 дней, позволяет собрать не менее3,0x106 CD34+ клеток/кг веса тела у 83%субъектов при однократном лейкаферезе и у 97% субъектов — при двух лейкаферезах.

Пожилые больные

В клинические исследования с Граноцитом 34 былововлечено небольшое количество больных пожилого возраста до 70 лет, носпециальных исследований с больными пожилого возраста не проводили, и поэтомудля этой возрастной группы нельзя дать специальных рекомендаций по дозированию.

Дети

Эффективность и безопасность Граноцита 34 при ТКМ были установлены для детей старше 2лет.

Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзясмешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которыеуказаны ниже (см. «Приготовление инфузионного раствора для внутривенноговведения).

Специальные меры по удалению отходов

Любой неиспользованный препарат (раствор)или избыток материала следует ликвидировать в соответствии с местнымиправилами.

Побочное действие

При трансплантации периферических стволовыхклеток или костного мозга и нейтропении, вызванной химиотерапией встречаемостьнаиболее часто регистрируемых нежелательных реакций (15%) была одинаковой как убольных, леченных Граноцитом 34, так и больных, получавших плацебо. Этипобочные действия являлись реакциями, обычно встречающимися при применениикондиционирующих протоколов, и реакциями, наблюдавшимися у раковых больных,леченых с помощью химиотерапии.

Очень часто

— инфекции или воспалительныеизменения в ротовой полости

— сепсис и инфекция

— высокая температура тела

— рвота, тошнота, диарея

— сыпь

— алопеция

— повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

— лейкоцитоз, тромбоцитопения

— головная боль, астения

— боли в костях и спине

— повышение АСТ/АЛТ (наблюдалось преходящееповышение значений). В

большинствеслучаев отмечалось улучшение функции печени после отмены

ленограстима.

— повышение щелочной фосфатазы

Часто

— увеличение размеров селезёнки

— боль неуточненной этиологии, рискпоявления повышен у субъектов с максимальновысокими значениями числа лейкоцитов, особенно, когда оно ≥ 50х109/л

— реакция на месте инъекции (боль, эритема,отек)

— боль в животе

Редко

— отёк лёгких (в результате дыхательнойнедостаточности или синдрома острого

респираторногодистресса (СОРД), которые могут быть летальными);

интерстициальнаяпневмония, лёгочные инфильтраты, фиброзлёгких

Очень редко

— разрыв селезенки, как у здоровых доноров, так и у больных,получавших G-CSF(см. раздел «Особые указания»)

— кожный васкулит

— синдром Свита, узловатая зритема, гангренознаяпиодерма (в основном, у больныхсо злокачественными гематологическими заболеваниями, сопровождающимисянейтрофильным дерматозом, а также нейтропенией, связаннойс незлокачественными заболеваниями)

— синдром Лайелла

— аллергическая реакция, анафилактический шок

Передозировка

Действие, оказываемое передозировкой Граноцита34, не установлено.

Обычно, прекращение терапии Граноцитом 34 приводит к 50% снижению числа циркулирующих нейтрофилов в первые 1-2 дня с последующим, через 1-7 дней возвращением их на нормальный уровень. Число лейкоцитов около 50х109/л наблюдали на 5 день леченияу одного из трёх больных, получавших самые высокие дозы Граноцита®34, равные 40мкг/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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять Граноцит® 34 втечение 24-часового периода, предшествующего химиотерапии, а также 24-часовогопериода, следующего после химиотерапии, из-за повышенной чувствительностибыстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии.

Возможные взаимодействия с другимигемопоэтическими факторами роста и цитокинами ещё подлежат клиническомуисследованию.

Особенности применения

Рост злокачественных клеток

Граноцит® 34 можетстимулировать рост миелоидных клеток in vitro, подобный эффект in vitro можнонаблюдать и в случае некоторых немиелоидных клеток.

Безопасность и эффективность применения Граноцита 34 у больных с миелодисплазией или вторичным острым миелолейкозом, или же с хроническим миелолейкозом неустановлены. Следовательно, его не следует применять по этим показаниям. Припостановке диагноза особое внимание следует уделять бластной трансформации нафоне хронической миелоидной

лейкемии, дифференцируя её от острой миелоиднойлейкемии.

Следует соблюдать особую осторожность при применении Граноцита 34 в случае любого предзлокачественногомиелоидного заболевания. Поскольку некоторые опухоли с неспецифическими свойствами могут висключительных случаях экспрессировать G-CSF-рецептор (Г-КСФ-рецептор), следуетпроявлять осторожность при непредвиденном рецидиве опухоли, наблюдаемомодновременно с терапией Граноцитом 34.

Гиперлейкоцитоз

Принимая во внимание возможный риск,связанный с тяжёлым лейкоцитозом, во время терапии Граноцитом 34 следует регулярно проверять число лейкоцитов вкрови.

Когда число лейкоцитов превысит 50х109/лпосле ожидавшегося падения до минимально низкого уровня, следуетнезамедлительно прекратить лечение Граноцитом 34.

Во время мобилизации КППК лечение Граноцитом34 следует прекратить, если число лейкоцитов превышает 70х109/л.

Нежелательные эффекты со стороны лёгких

Зарегистрированы редкие (>0,01% и <0,1%) нежелательные реакции со стороны лёгких (в т.ч. интерстициальнаяпневмония) после введения G-CSF.

У больных с недавними лёгочнымиинфильтратами или пневмонией риск может быть выше.

Появление признаков и симптомов поражениялёгких, таких как кашель, высокая температура и одышка при наличиирентгенологических признаков лёгочных инфильтратов и нарушений лёгочной функцииможет оказаться вводным признаком синдрома острого респираторного дистресса(СОРД).

Следует незамедлительно отменить Граноцит® 34и начать соответствующее лечение.

При трансплантации периферических стволовыхклеток или костного мозга

Особое внимание следует уделятьвосстановлению числа тромбоцитов.

Влияние Граноцита 34 на встречаемость и тяжесть острой ихронической болезни «трансплантат противхозяина» выяснено недостаточно.

При общепризнанной цитотоксическойхимиотерапии

Применение Граноцита 34 не рекомендуется втечение 24 часов, предшествующих химиотерапии, и в течение 24 часов после еёокончания.

Безопасность применения Граноцита 34 с антинеопластическими агентами,характеризующимися кумулятивной или преобладающей в отношении тромбоцитарнойлинии миелотоксичностью (нитрозомочевина, митомицин) не установлена. ПрименениеГраноцита 34 может увеличить токсичность этих веществ, особенно в отношениитромбоцитов.

Риск, связанный с увеличением дозхимиотерапии

Безопасность и эффективность Граноцита 34 вусловиях усиленной химиотерапии ещё не установлены. Его не следует применятьдля сокращения вне установленных пределов интервалов между циклами химиотерапиии/или для увеличения доз химиотерапии. Немиелоидная токсичность оказалась ограничивающим фактором висследовании II фазы по интенсификации химиотерапии, проводившимся с Граноцитом34.

Особые меры предосторожности примобилизации в периферической крови клеток-предшественников

Выбор метода мобилизации

Мобилизация КППК была лучше, когда Граноцит®34 применяли после химиотерапии, чем когда использовали только Граноцит®34. Темне менее, выбор между двумя методами мобилизации должен быть обосновансуммарными целями лечения конкретного больного.

Предшествующая экспозиция лучевой терапиейи/или цитотоксическими агентами

Мобилизация КППК у больных, получившихпредварительную интенсивную миелосуппрессивную терапию и/или лучевую терапию,может оказаться недостаточной, для того чтобы достичь приемлемого минимальногоуровня (≥ 2x106 CD34+ клеток/кг) и, следовательно, адекватного гематологического

выздоровления.

Программа по пересадке КППК должна бытьсоставлена на ранних этапах курса лечения больного, особое внимание следуетуделять числу КППК, мобилизованных до применения высоких доз химиотерапии. Есликоличества малы, программу трансплантации КППК следует заменить другими формамилечения.

Оценка количества клеток-предшественников

Особое внимание следует уделять методуколичественного определения клеток-предшественниц, поскольку в различныхлабораториях результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+ клеток неодинаковы.

Минимальный порог CD34+ клеток установленнеточно. Рекомендация о минимальном количестве ≥ 2x106 CD34+ клеток/кгобоснована результатами, опубликованными в литературе, с целью достиженияприемлемого гематологического выздоровления. Показатель, превышающий 2x106CD34+ клеток/кг, связан с более быстрым выздоровлением, включая тромбоциты, вто время, как более низкий показатель приводит к замедленному выздоровлению.

У здоровых доноров

В соответствии с местными предписаниями (еслиприменимо), мобилизацию КППК, которая является процедурой, не приносящейнепосредственной пользы здоровым донорам, следует рассматривать, согласнонедвусмысленному профессиональному определению, как донорство костного мозга.

Эффективность и безопасность Граноцита 34 длядоноров старше 60 лет не оценивались, эта процедура им не рекомендуется. Исходяиз некоторых местных предписаний дети несовершеннолетнего возраста не должнырассматриваться в качестве доноров.

Процедура мобилизации КППК возможна удоноров, которые соответствуют обычным клиническим и лабораторным критериямотбора для донорства костного мозга, главным образом, нормальныхгематологических показателей.

Тромбоцитопения, связанная с аферезом(число тромбоцитов < 100х109/л), наблюдалась у 42% исследованных субъектов;в отдельных случаях после лейкафереза отмечались показатели < 50х109/л без связанных с ними клиническихнежелательных реакций, во всех случаях показатели нормализовались. Такимобразом, лейкаферез не следует проводить донорам с известными нарушениями гомеостаза и донорам, находящимся наантикоагулянтной терапии. Если требуется проведение более одного лейкафереза,особое внимание следует обратить на доноров, у которых ещё до афереза числотромбоцитов < 100х109/л. Как правило, не следует проводить аферез, есличисло тромбоцитов < 75х109/л.

При отборе доноров следует учитыватьдоступность вен и, по мере возможности, следует избегать введения центральноговенозного катетера.

У нормальных доноров наблюдались преходящиецитогенетические изменения после применения G-CSF.

В настоящее время проводится наблюдениедоноров на предмет долгосрочной безопасности. Тем не менее, нельзя исключитьриск развития злокачественных миелоидных клонов. Аферезным центрамрекомендуется проводить систематическую регистрацию и наблюдение за донорамистволовых клеток на протяжении, по крайней мере, 10 лет, чтобы обеспечитьмониторинг долгосрочной безопасности.

У реципиентов аллогенных периферическихстволовых клеток, мобилизованных с помощью Граноцита 34

Пересадка аллогенных стволовых клеток можетбыть связана с повышенным риском хронической болезни ТПХ (болезнь «трансплантат против хозяина»), данныепо долгосрочному наблюдению за функционированием трансплантата немногочисленны.

Другие особые меры предосторожности

У больных с тяжёлым нарушением функциипечени или почек безопасность и эффективность Граноцита 34 неустановлены.

У больных с существенно сниженнымколичеством миелоидных клеток-предшественниц (например, вследствиепредшествующей интенсивной

лучевой терапии или химиотерапии) ответная реакция со стороны нейтрофилов иногда снижена, абезопасность Граноцита 34 не установлена.

Часто встречающиеся, но, как правило,бессимптомные случаи спленомегалии, и очень редкие случаи разрыва селезёнки были зарегистрированы как уздоровых доноров, так и у больных после применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора(G-CSF). Поэтому следует тщательно контролировать размеры селезёнки (например,клинический осмотр, ультразвук). Следует предположить разрыв селезёнки приболях в левом верхнем отделе живота или болях в верхнем отделе плеча.

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

Форма выпуска

Препарат помещают во флаконы из прозрачногои бесцветного стекла, укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевымиколпачками с защитными пластиковыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетку изэтикеточной бумаги.

По 1 мл растворителя помещают в стеклянныеампулы из прозрачного и бесцветного стекла.

На каждую ампулу наклеивают этикетку избумаги этикеточной.

По 5 флаконов с препаратом и 5 ампул срастворителем помещают в пластиковый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в коробку из картона.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Приготовленный раствор хранить притемпературе от +2 до +8°С втечение 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

Стабильность Граноцита 34 не нарушается при кратковременном воздействиина флаконы температуры до +30°С (неболее 14 дней).

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

Граноцит® 34 должен быть приготовлен и/или разведен неранее, чем за 24 часа до введения, при этом раствор следует хранить вхолодильнике при температуре от +2°С до +8°С.

Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту