МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN013473/01-140515
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Граноцит® 34

Регистрационный номер: П N013473/01.

Торговое название препарата: Граноцит® 34.

Международное непатентованное название: ленограстим.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Состав

Один флакон содержит:

активное вещество: ленограстим – 33,6 млн. МЕ (263 мкг);

вспомогательные вещества: маннитол (D-маннитол) – 25 мг, полисорбат 20 – 0,1 мг, аргинин (L-аргинин) – 10 мг, фенилаланин (L-фенилаланин) – 10 мг, метионин (L-метионин) – 1 мг, хлористоводородная кислота – до pH 6,5.

Состав прилагаемого растворителя: вода для инъекций.

Описание

Лиофилизат белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: стимулятор лейкопоэза.

Код АТХ: L03AA10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Граноцит® 34 (рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [Г-КСФ]) относится к группе цитокинов, биологически активных белков, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клеток.

Г-КСФ является фактором, стимулирующим клетки-предшественники нейтрофильного ростка костного мозга, о чем свидетельствует увеличение количества колониестимулирующих единиц селезенки (КОЕ-С) и колониестимулирующих единиц гранулоцитов (КОЕ-Г) в костном мозге. Препарат Граноцит® 34 вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови в течение 24 ч после введения, которое является дозозависимым в интервале доз 1-10 мкг/кг массы тела/сутки. Повторные введения препарата в рекомендованных дозах вызывают дополнительное увеличение содержания нейтрофилов в крови.

Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на введение препарата Граноцит® 34, обладают нормальными хемотаксическими свойствами и фагоцитарной активностью.

Как и другие гемопоэтические факторы роста, in vitro Г-КСФ способен стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Применение препарата Граноцит® 34 как после трансплантации костного мозга, так и после цитотоксической химиотерапии, приводит к значительному сокращению продолжительности нейтропении и связанных с ней осложнений.

Введение препарата Граноцит® 34 как после химиотерапии, так и независимо от нее, приводит к мобилизации (выходу) в периферическую кровь клеток-предшественников гемопоэза (прогениторных клеток),

которые могут быть выделены из крови и введены внутривенно пациенту после высокодозной цитотоксической химиотерапии с целью восстановления поврежденного кроветворения вместо трансплантации костного мозга или в дополнение к ней.

Показано, что введение пациенту аутологичных клеток-предшественников гемопоэза из периферической крови, полученных с помощью стимуляции препаратом Граноцит® 34, способствует более быстрому восстановлению кроветворения и сокращению времени приживления, что также существенно уменьшает продолжительность нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с аутотрансплантацией костного мозга.

Фармакокинетика

Фармакокинетика ленограстима зависит от дозы препарата и продолжительности его введения. Существует прямая зависимость между дозой и плазменной концентрацией ленограстима и между нейтрофильным ответом и концентрацией ленограстима в плазме крови.

При повторном введении (внутривенном или подкожном) максимальная концентрация препарата в плазме крови пропорциональна введенной дозе; кумуляции препарата не выявлено.

В рекомендуемых дозах абсолютная биодоступность ленограстима составляет 30 %. Объем распределения составляет приблизительно 1 л/кг. Среднее время удержания ленограстима в организме при подкожном введении - 7 ч.

Ленограстим, в основном, метаболизируется до пептидов, которые сложно отличить от других эндогенных полипептидов.

Ленограстим в незначительной степени выводится с мочой в неизмененном виде (менее 1 % введенной дозы). Период полувыведения ленограстима при подкожном введении составляет приблизительно 3-4 ч, при внутривенном повторном введении - 1-1,5 ч.

Исследования фармакокинетики ленограстима у пациентов с нарушениями функции печени или почек не проводились.

Показания

Препарат Граноцит® 34 применяется для:

- сокращения периода нейтропении и связанных с ней осложнений у пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, которым проводилась миелосупрессивная химиотерапия с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга (ТКМ) и находящихся в группе повышенного риска развития продолжительной тяжелой нейтропении;
- уменьшения продолжительности тяжелой нейтропении и связанных с ней осложнений у пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями после стандартной цитотоксической химиотерапии;
- мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови (в том числе у здоровых доноров).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ленограстиму или другим компонентам препарата.
- Период грудного вскармливания.
- Миелоидные новообразования (за исключением первично выявленного острого миелобластного лейкоза).
- Впервые выявленный острый миелобластный лейкоз у пациентов моложе 55 лет и/или при наличии благоприятных цитогенетических прогностических признаков (транслокации t(8;21), t(15;17), inv(16)).

- Одновременное применение с цитотоксической химиотерапией.

С осторожностью

- Предопухолевые поражения миелоидного ростка костного мозга (см. раздел «Особые указания»).
- Спленомегалия (повышенный риск разрыва селезенки, см. раздел «Особые указания»).
- Недавно перенесенное инфильтративное поражение легких или пневмония (повышенный риск развития респираторного дистресс-синдрома, см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения ленограстима у беременных женщин не установлена. Следует тщательно оценивать возможный риск влияния ленограстима на плод по отношению к ожидаемой терапевтической пользе. В исследованиях, проведенных на крысах и кроликах, нет сведений о том, что ленограстим обладает тератогенными свойствами. Отмечалось повышение частоты выкидышей у кроликов, однако аномалий развития при этом не наблюдалось.

Неизвестно, экскретируется ли ленограстим в грудное молоко. Не рекомендуется применять препарат Граноцит® 34 в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Подкожно или внутривенно капельно в течение 30 минут.

Препарат Граноцит® 34 в данной дозировке (363 мкг) применяется у пациентов с площадью поверхности тела до 1,8 $м^2$.

После трансплантации костного мозга

Рекомендуемая доза препарата Граноцит® 34 составляет 150 мкг (19,2 млн. МЕ)/$м^2$ поверхности тела/сутки, что эквивалентно 5 мкг (0,64 млн. МЕ)/кг массы тела/сутки. Введение препарата начинают на следующий день после трансплантации костного мозга. Препарат вводится ежедневно подкожно или в виде 30-минутной внутривенной инфузии до тех пор, пока количество лейкоцитов не восстановится до нормального показателя, при достижении которого препарат может быть отменен. Максимальная продолжительность ежедневного введения препарата составляет 28 дней.

Следует учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 50,0 × 10^9 клеток/л или более следует прекратить введение препарата.

После стандартной цитотоксической химиотерапии

Рекомендуемая доза препарата Граноцит® 34 составляет 150 мкг (19,2 млн. МЕ)/$м^2$ поверхности тела/сутки, что эквивалентно 5 мкг (0,64 млн. МЕ)/кг массы тела/сутки. Введение препарата начинают на следующий день после окончания химиотерапии. Препарат вводится ежедневно подкожно до тех пор, пока после наступления ожидаемого снижения уровня лейкоцитов, их количество не восстановится до нормального показателя, при достижении которого препарат может быть отменен. Максимальная продолжительность ежедневного введения препарата составляет 28 дней.

Следует учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 50,0 × 10^9 клеток/л или более дозу следует прекратить введение препарата.

Мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови после проведения цитотоксической химиотерапии

Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мкг (19,2 млн. МЕ)/кг массы тела/сутки, что эквивалентно 5 мкг (0,64 млн. МЕ)/кг массы тела/сутки. Введение препарата начинают на следующий день после окончания

химиотерапии. Препарат вводится ежедневно подкожно до тех пор, пока после наступления ожидаемого снижения уровня лейкоцитов, их количество не восстановится до необходимого уровня. Лейкаферез следует проводить после восстановления количества лейкоцитов или после определения в крови $CD34^+$ клеток с помощью общепринятых методик. Препарат отменяют после завершения процедуры лейкафереза. У пациентов, которые не получали ранее массивной химиотерапии, часто достаточно проведения одного лейкафереза для получения минимально необходимого количества клеток ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг массы тела).

Необходимо учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 70×10^9 клеток/л введение препарата следует прекратить.

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови только ленограстимом

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мкг (1,28 млн. МЕ)/кг массы тела/сутки, ежедневно подкожно в течение 4-6 дней. Лейкаферез следует проводить между 5-м и 7-м днями. У пациентов, которые не получали ранее массивной химиотерапии, часто достаточно проведения одного лейкафереза для получения минимально необходимого количества клеток ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг массы тела).

Необходимо учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 70×10^9 клеток/л введение препарата следует прекратить.

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови у здоровых доноров

Введение препарата подкожно в течение 5-6 дней в дозе 10 мкг (1,28 млн. МЕ)/кг массы тела позволяло получить $\geq 3{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг массы тела в результате одного лейкафереза в 83 % случаев и в результате двух лейкаферезов в 97 % случаев.

Необходимо учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 70×10^9 клеток/л введение препарата следует прекратить.

Отдельные группы пациентов

Пожилые пациенты

Специальных исследований у пожилых пациентов не проводилось. В связи с этим каких-либо особых рекомендаций по дозам у пожилых пациентов не дается.

Дети

Установлена безопасность и эффективность применения препарата Граноцит® 34 при трансплантации костного мозга у детей старше 2 лет.

Дозы для детей старше 2 лет такие же, как и для взрослых, при применении препарата Граноцит® 34 для уменьшения продолжительности нейтропении после миелосупрессивной терапии с последующей трансплантацией костного мозга или после стандартной цитотоксической химиотерапии.

Безопасность и эффективность применения препарата Граноцит® 34 при трансплантации костного мозга у детей младше 2 лет не установлена.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени безопасность и эффективность применения препарата не установлены (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек безопасность и эффективность применения препарата не установлены (см. раздел «Особые указания»).

Инструкция по приготовлению раствора для подкожного и внутривенного введения

При приготовлении раствора для подкожного введения содержимое флакона растворяют в 1 мл прилагаемого растворителя, осторожно перемешивая (сильно не встряхивать) около 5 секунд.

Для внутривенного применения полученный раствор следует дополнительно разбавить 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы до концентрации не менее чем 0,32 млн. МЕ/мл (2,5 мкг/мл), но не более чем в 100 мл вышеперечисленных растворов.
Приготовленный раствор следует использовать как можно быстрее.
Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 °С до 8 °С не более 24 ч.

Побочное действие

При применении препарата Граноцит® 34 у *здоровых доноров* наиболее часто возникающими побочными эффектами являлись боль в костях, боль в спине, астения, головная боль, лихорадка, тошнота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Риск возникновения болей был выше у пациентов, имеющих повышенное количество лейкоцитов в крови, особенно, если число лейкоцитов превышало 50×10^9 клеток/л. Лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9$ клеток/л отмечался у 24 % доноров, и связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100×10^9 клеток/л) наблюдалась у 42 % доноров.
При трансплантации костного мозга отмечались побочные реакции, которые, вероятнее, были связаны с режимами кондиционирования, а не с приемом препарата Граноцит® 34. Наиболее часто сообщалось о развитии инфекционно-воспалительных поражений полости рта, лихорадки, диареи, сыпи, болей в животе, тошноте, рвоте, алопеции, сепсисе, головной боли.
Влияние препарата Граноцит® 34 на частоту и выраженность острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» достоверно не определено.

Особое внимание при трансплантации костного мозга должно уделяться контролю количества тромбоцитов в периферической крови, так как их количество при применении препарата может более низким, чем обычно.

При применении препарата Граноцит® 34 *при нейтропении, вызванной химиотерапией*, обычно наблюдаются побочные эффекты, характерные для приема цитостатиков. Несколько чаще отмечались боли в костях и реакции в месте инъекций (покраснение, припухлость). Редко сообщалось о появлении инфильтратов в легких, которые в нескольких случаях привели к развитию легочной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома у взрослых. При появлении таких симптомов, как кашель, лихорадка или одышка в сочетании с рентгенологическими изменениями и нарушениями дыхательной функции следует назначить соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении введения препарата Граноцит® 34.

В очень редких случаях отмечались различные аллергические реакции крайне редко с развитием анафилактического шока. Крайне редко отмечались случаи васкулита, узловой эритемы, пиодермии, синдрома Лайелла.

Общие, но в основном бессимптомные случаи увеличения селезенки и очень редкие случаи разрыва селезенки, были отмечены у здоровых доноров или у пациентов после введения Г-КСФ.

Постмаркетинговые данные

Классификация нежелательных побочных реакций по частоте развития, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥10 %); часто (≥1 % и <10 %); нечасто (≥0,1 % и <1 %); редко (≥0,01 % и <0,1 %); очень редко (<0,01 %); частота неизвестна (на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту развития побочного действия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: легочные инфильтраты, ухудшение функции легких (включая симптомы интерстициальных заболеваний легких, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, одышка, гипоксемия, кашель, лихорадка), иногда с развитием дыхательной недостаточности, вплоть до летального исхода.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь.

Очень редко: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, узловая эритема, пиодермия, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожный васкулит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Часто: спленомегалия.

Очень редко: разрыв селезенки.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: боль в костях, боль в спине.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: нарушение функции печени, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок, реакции повышенной чувствительности.

Нарушение со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: пирексия (повышение температуры тела), реакции в месте введения.

Нечасто: недомогание.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров (который может быть жизнеугрожающим, если не проводить соответствующего лечения) после введения Г-КСФ, в большинстве случаев у пациентов, которым проводилась химиотерапия. Синдром повышенной проницаемости капилляров характеризуется следующими симптомами: гипотония, гипоальбуминемия, отек и гемоконцентрация (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Эффекты, возникающие при передозировке препаратом Граноцит® 34, не установлены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможные взаимодействия с другими факторами, стимулирующими кроветворение, и цитокинами до настоящего времени в клинических исследованиях не изучались.

В связи с повышенной чувствительностью быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии, применение препарата Граноцит® 34 не рекомендуется позднее, чем за 24 ч до и не ранее, чем через 24 ч после окончания химиотерапии (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Особые указания

Лечение препаратом Граноцит® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.

Рост злокачественных клеток

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) способен усиливать рост миелоидных клеток in vitro, подобное же действие in vitro может проявляться и в отношении некоторых клеток немиелоидного ряда. В связи с возможностью роста опухоли, следует проявлять осторожность при использовании ленограстима у пациентов с миелоидным лейкозом с недостаточным снижением бластных клеток в костном мозге или у которых бластные клетки присутствуют в периферической крови, так как при этом количество бластных клеток может увеличиться.

Миелодиспластический синдром, вторичный острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз

Не установлена эффективность и безопасность препарата Граноцит® 34 при миелодиспластическом синдроме, вторичном остром миелобластном лейкозе или хроническом миелоидном лейкозе. Поэтому пациентам с вышеперечисленной патологией препарат назначать не следует. Особое внимание требуется при диагностировании острого миелобластного лейкоза. Этот диагноз должен быть точно дифференцирован от бластного криза хронического миелоидного лейкоза.

Влияние препарата Граноцит® 34 на прогрессирование миелодиспластического синдрома и трансформацию его в острый миелоидный лейкоз установлено не было. Препарат Граноцит® 34 должен применяться с особой осторожностью при всех предопухолевых поражениях миелоидного ростка костного мозга. Так как некоторые опухоли могут, как исключение, нести Г-КСФ рецептор, следует соблюдать осторожность в отношении неожиданного рецидива опухоли во время лечения Г-КСФ.

Лейкоцитоз

При введении препарата Граноцит® 34 побочных реакций, непосредственно связанных с лейкоцитозом, не наблюдалось. В связи с потенциальным риском, связанным с развитием выраженного лейкоцитоза, во время лечения препаратом Граноцит® 34, следует регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови и своевременно прекращать применение препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Появление таких симптомов, как кашель, лихорадка или одышка в сочетании с рентгенологическими изменениями в виде легочных инфильтратов, а также дыхательная недостаточность, может свидетельствовать о развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Необходимо прекратить введение препарата Граноцит® 34 и назначить соответствующую терапию.

Риски, связанные с увеличением дозы химиотерапии

Препарат Граноцит® 34 не должен использоваться с целью увеличения доз цитостатических препаратов (не предусмотренных установленным режимом дозирования), так как препарат может уменьшать миелотоксичность, но не общую токсичность цитостатических препаратов.

Стандартная цитотоксическая химиотерапия

Препарат Граноцит® 34 не рекомендуется позднее, чем за 24 ч до и не ранее, чем через 24 ч после окончания химиотерапии.

Безопасность применения ленограстима в комбинации с противоопухолевыми средствами с кумулятивной костномозговой токсичностью или преобладающей токсичностью в отношении тромбоцитов (производные нитрозомочевины, митомицин) не установлена. Назначение ленограстима может повысить токсичность этих препаратов, в частности, по отношению к тромбоцитам.

Тромбоцитопения

Поскольку тяжелая тромбоцитопения может развиться после афереза у доноров стволовых клеток периферической крови, необходимо контролировать все изменения в гематологических тестах.

Выбор метода мобилизации клеток-предшественников

Мобилизация стволовых клеток периферической крови при использовании препарата Граноцит® 34 после химиотерапии выше по сравнению с применением только одного препарата Граноцит® 34. Однако выбор между обоими методами мобилизации должен проводиться индивидуально для каждого пациента с учетом всех целей лечения.

Пациенты, которым проводилась массивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия

У пациентов, которым проводилась массивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия, мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови может быть недостаточной для получения минимально необходимого количества клеток ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела) и, следовательно, восстановление кроветворения может быть неадекватным.

У пациентов со значительным снижением количества стволовых клеток в костном мозге (вследствие предшествующей интенсивной лучевой или химиотерапии) нейтрофильный ответ иногда может быть снижен, эффективность применения препарата Граноцит® 34 в таких случаях не установлена.

Программа трансплантации клеток-предшественников гемопоэза должна планироваться на ранних этапах лечения пациентов. Особое внимание следует обращать на количество мобилизованных стволовых клеток периферической крови перед применением высокодозной химиотерапии. Если количество полученных клеток невелико, трансплантация стволовых клеток периферической крови должна быть заменена другими методами лечения.

Оценка количественного определения полученных клеток-предшественников

Особое внимание следует уделять методам количественного определения полученных клеток-предшественников. На основании опубликованных данных, для адекватного и более быстрого восстановления кроветворения (в том числе тромбоцитов) рекомендовано достижение в трансплантате минимально необходимого количества $\geq 2{,}0 \times 10^6$ CD34+клеток/кг массы тела. При меньшем количестве клеток восстановление кроветворения происходит медленнее.

Здоровые доноры

Поскольку мобилизация клеток в периферической крови не несет прямой выгоды здоровым донорам, эта процедура должна проводиться в соответствии с правилами трансплантации костного мозга, установленными законодательством. Эффективность и безопасность препарата Граноцит® 34 в группе доноров моложе 18 лет и старше 60 лет не оценивалась. В связи с этим у этих возрастных групп доноров применять препарат для забора клеток-предшественников гемопоэза не рекомендуется.

Процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза следует проводить только у доноров, которые по результатам клинических и лабораторных исследований подходят для донорства костного мозга.

Лейкаферез не следует проводить донорам, которые принимают антикоагулянты или имеют нарушения гемостаза. Если требуется проведение более одного лейкафереза, то особое внимание следует уделить донорам, у которых число тромбоцитов перед проведением лейкафереза было $< 100 \times 10^9$/л; в целом лейкаферез не следует проводить при показателе числа тромбоцитов $<75 \times 10^9$/л.

По возможности следует избегать установки центрального венозного катетера.

По данным наблюдения за донорами (продолжительность до 6 лет) не было выявлено каких-либо серьезных осложнений. Однако, несмотря на это, возможен риск стимуляции злокачественных клонов миелоидных клеток. Сообщалось о развитии преходящих цитогенетических модификаций у здоровых доноров при применении Г-КСФ. Однако значение данных изменений неизвестно. В связи с этим рекомендуется вести систематическое наблюдение за донорами с ведением соответствующей документации в центрах по проведению афереза.

Трансплантация аллогенных клеток-предшественников гемопоэза

Трансплантация аллогенных стволовых клеток периферической крови, мобилизованных препаратом Граноцит® 34, может сопровождаться повышенным риском развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Данные длительного наблюдения за функционированием трансплантата немногочисленны.

Увеличение и разрыв селезенки

После введения препарата Граноцит® 34 здоровым донорам или пациентам были отмечены случаи увеличения селезенки и, крайне редко, случаи ее разрыва, в связи с чем рекомендуется тщательно контролировать гематологические параметры и размеры селезенки (например, физикальный осмотр, ультразвуковое исследование). При появлении болей в верхней левой половине брюшной полости и под лопаткой следует исключить возможность разрыва селезенки. При увеличении размера селезенки во время терапии ленограстимом следует провести соответствующие терапевтические мероприятия, включая отмену препарата.

Синдром повышенной проницаемости

Сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров после введения Г-КСФ, характерными симптомами которого являются гипотония, гипоальбуминемия, отек и гемоконцентрация. При подозрении

на развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров лечение ленограстимом следует прекратить и назначить соответствующую симптоматическую терапию, которая при необходимости может включать проведение интенсивной терапии.

Другие специальные указания

До настоящего времени не установлена эффективность и безопасность применения препарата Граноцит® 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, почек, сердца и легких.

Применение препарата в дозе до 40 мкг/кг массы тела/сутки не сопровождалось появлением токсических побочных эффектов, за исключением болей в мышцах и костях. Прекращение лечения препаратом Граноцит® 34 обычно ведет к 50 % снижению нейтрофилов в периферической крови в течение 1-2 дней, затем этот показатель возвращается к норме в течение 1-7 дней. Увеличение количества лейкоцитов на пятый день лечения приблизительно до 50×10^9 клеток/л наблюдается у каждого третьего пациента, получавшего препарат Граноцит® 34 в максимальной дозе 40 мкг/кг массы тела/сутки (5,12 млн. МЕ/массы тела/сутки).

Имеется опыт применения препарата Граноцит® 34 у детей с нейтропенией после стандартной цитотоксической терапии в таких же дозах, как и у взрослых.

В состав препарата Граноцит® 34 входит фенилаланин, который вреден для пациентов с фенилкетонурией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Исследования по влиянию препарата Граноцит® 34 на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не проводились.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения по 33,6 млн. МЕ (263 мкг) во флаконе бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой с алюминиевым колпачком (на алюминиевом колпачке многократно нанесено 34), сверху защелкивающимся пластиковой крышечкой белого цвета (на крышечке нанесено стилизованная G и 34).

Растворитель по 1 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла. На ампуле нанесены точка или линия разлома и дополнительное белое кольцо.

По 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем помещают в пластиковую контурную упаковку без покрытия (поддон).

По 1 поддону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Шугаи Санофи-Авентис, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.
Sanofi Winthrop Industrie, France.
180, rue Jean-Jaures, 94702, Maisons-Alfort, France.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, дом 22.
Телефон: (495) 721-14-00.
Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Поройкова М.В.