П N013473/01-181018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Граноцит® 34

наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 33,6 млн. МЕ в комплекте с растворителем – вода для инъекций

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 181018 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ **ИНСТРУКЦИЯ** **по применению лекарственного препарата для медицинского применения** **Граноцит® 34**	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ **ИНСТРУКЦИЯ** **по медицинскому применению лекарственного препарата** **Граноцит® 34**
Способ применения и дозы Подкожно или внутривенно капельно	**Способ применения и дозы** Подкожно или внутривенно капельно

113637

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	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

113637

следует прекратить введение препарата.	следует прекратить введение препарата.
После стандартной цитотоксической химиотерапии	*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.	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.	Следует учитывать, что при увеличении количества лейкоцитов до 50,0 × 10^9 клеток/л или более дозу следует уменьшить, либо прекратить введение препарата.
Мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в	*Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в*

113637

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 (≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$ клеток/кг массы тела).	*периферической крови после проведения цитотоксической химиотерапии* Рекомендуемая доза препарата 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 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 (≥ 2,0 × 10^6 $CD34^+$ клеток/кг массы тела).

113637

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 (≥ 2,0 × 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*	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 (≥ 2,0 × 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*

113637

Введение препарата подкожно в течение 5-6 дней в дозе 10 мкг (1,28 млн. МЕ)/кг массы тела позволяло получить ≥3,0 × 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	Введение препарата подкожно в течение 5-6 дней в дозе 10 мкг (1,28 млн. МЕ)/кг массы тела позволяло получить ≥3,0 × 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

113637

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***	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***

113637

внутривенного введения	***внутривенного введения***
При приготовлении раствора для подкожного введения содержимое флакона растворяют в 1 мл прилагаемого растворителя, осторожно перемешивая (сильно не встряхивать) около 5 секунд.	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.	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.	Приготовленный раствор следует использовать как можно быстрее.
Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 ºС до 8 ºС не более 24 ч.	Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 ºС до 8 ºС не более 24 ч.
Побочное действие	**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	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

П N013473/01-181018

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 ≥50 × 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.	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 ≥50 × 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.	*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	Влияние препарата Граноцит® 34 на частоту и выраженность острой и

113637

хронической реакции «трансплантат против хозяина» достоверно не определено.	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.	Особое внимание при трансплантации костного мозга должно уделяться контролю количества тромбоцитов в периферической крови, так как их количество при применении препарата может быть 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	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

113637

дыхательной функции следует назначить соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении введения препарата Граноцит® 34.	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.	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.	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	***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	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

113637

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, гипоксия, 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.	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, гипоксия, 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.

113637

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	Очень редко: разрыв селезенки. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* Очень часто: Мышечно-скелетная боль (включает боли в костях, боли в спине, артралгию, миалгию и боль в конечностях). *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»).	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»). *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* Частота неизвестна: Гломерулонефрит
Особые указания Лечение препаратом Граноцит® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.	**Особые указания** Лечение препаратом Граноцит® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.

113637

Рост злокачественных клеток	***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.	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	***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	Не установлена эффективность и безопасность препарата Граноцит® 34 при миелодиспластическом синдроме, вторичном остром миелобластном лейкозе или хроническом

113637

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.	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.	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	***Лейкоцитоз***
При введении препарата Граноцит® 34 побочных реакций, непосредственно связанных с	При введении препарата Граноцит® 34 побочных реакций, непосредственно связанных с

113637

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»).	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	***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.	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	***Риски, связанные с увеличением дозы химиотерапии***
Препарат Граноцит® 34 не должен использоваться с целью увеличения доз цитостатических препаратов (не	Препарат Граноцит® 34 не должен использоваться с целью увеличения доз цитостатических препаратов (не

113637

предусмотренных установленным режимом дозирования), так как препарат может уменьшать миелотоксичность, но не общую токсичность цитостатических препаратов.	предусмотренных установленным режимом дозирования), так как препарат может уменьшать миелотоксичность, но не общую токсичность цитостатических препаратов.
Стандартная цитотоксическая химиотерапия	***Стандартная цитотоксическая химиотерапия***
Препарат Граноцит® 34 не рекомендуется позднее, чем за 24 ч до и не ранее, чем через 24 ч после окончания химиотерапии.	Препарат Граноцит® 34 не рекомендуется применять 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.	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	***Тромбоцитопения***
Поскольку тяжелая тромбоцитопения может развиться после афереза у доноров стволовых клеток	Поскольку тяжелая тромбоцитопения может развиться после афереза у доноров стволовых клеток

113637

периферической крови, необходимо контролировать все изменения в гематологических тестах.	периферической крови, необходимо контролировать все изменения в гематологических тестах.
Выбор метода мобилизации клеток-предшественников	***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.	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	***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 (≥2,0 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела) и,	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 (≥2,0 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела) и,

113637

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	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

113637

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 ≥2,0 × 10^6 CD34+клеток/кг массы тела. При меньшем количестве клеток восстановление кроветворения происходит медленнее.	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 ≥2,0 × 10^6 CD34+клеток/кг массы тела. При меньшем количестве клеток восстановление кроветворения происходит медленнее.
Здоровые доноры	***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	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

113637

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 × 10^9 /л; в целом лейкаферез не следует проводить при показателе числа тромбоцитов <75 × 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	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 × 10^9 /л; в целом лейкаферез не следует проводить при показателе числа тромбоцитов <75 × 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

113637

II N013473/01-181018

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.	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 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.	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	***Увеличение и разрыв селезенки***
После введения препарата Граноцит® 34 здоровым донорам или пациентам были отмечены случаи увеличения селезенки и, крайне	После введения препарата Граноцит® 34 здоровым донорам или пациентам были отмечены случаи увеличения селезенки и, крайне

113637

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.	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	***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

113637

при необходимости может включать проведение интенсивной терапии.	при необходимости может включать проведение интенсивной терапии.
	Гломерулонефрит У пациентов и доноров, получавших ленограстим, сообщалось о развитии гломерулонефрита. Обычно явления гломерулонефрита разрешались после уменьшения дозы или отмены Г-КСФ. Рекомендуется проведение мониторинга анализа мочи.
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	***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

113637

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.	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.

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА «Санофи-авентис Групп» (Франция) Регуляторный департамент «Sanofi-aventis groupe» (France) * МОСКВА *

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000001

113637