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

лекарственная форма, дозировка

Шугаи Фарма Мануфэкчуринг Ко. Лтд., Япония

Хаупт Фарма Ливрон, Франция

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

АО «ОРТАТ», Российская Федерация

наименование производителя, страна

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» 250221 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Граноцит® 34	**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Граноцит® 34**
Торговое название препарата: Граноцит® 34.	**Торговое наименование:** Граноцит® 34.
Международное непатентованное	**Международное непатентованное**

131001

название: ленограстим.	**наименование:** ленограстим.
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 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 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 ≥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	*При трансплантации костного мозга* отмечались побочные реакции, которые, вероятнее, были связаны с режимами кондиционирования, а не

131001

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.	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.	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 быть 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	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

131001

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.	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.	В очень редких случаях отмечались различные аллергические реакции крайне редко с развитием анафилактического шока. Крайне редко отмечались васкулит, узловатая эритема, пиодермия, синдром 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	***Пострегистрационные данные***
Классификация нежелательных	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).	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 нежелательной реакции).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Нечасто: кровохарканье. 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, легочное кровотечение.	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Нечасто:* кровохарканье. *Редко:* легочные инфильтраты, ухудшение функции легких (включая симптомы интерстициальных заболеваний легких, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, одышка, гипоксия, кашель, лихорадка), в некоторых случаях с развитием дыхательной недостаточности, вплоть до летального исхода, легочное кровотечение.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Нечасто: кожная сыпь.	*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.	*Очень редко:* острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, узловатая эритема, пиодермия, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожный васкулит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Очень часто: тромбоцитопения, лейкоцитоз.	*Очень часто:* тромбоцитопения, лейкоцитоз.
Часто: спленомегалия.	*Часто:* спленомегалия.
Очень редко: разрыв селезенки.	*Очень редко:* разрыв селезенки.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*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).	*Очень часто:* мышечно-скелетная боль (включает боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию, боль в конечностях).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*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).	*Очень часто:* нарушение функции печени, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).
Нарушения со стороны иммунной	*Нарушения со стороны иммунной*

131001

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»).	*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»).

Редко: аортит.	*Редко:* аортит.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*
Частота неизвестна: Гломерулонефрит	*Частота неизвестна:* гломерулонефрит
Особые указания	**Особые указания**
Лечение препаратом Граноцит® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.	Лечение препаратом Граноцит® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.
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	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	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

131001

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.	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 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»).	При введении препарата Граноцит® 34 не наблюдалось нежелательных явлений, непосредственно связанных с лейкоцитозом. 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	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.	недостаточность, может свидетельствовать о развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Необходимо прекратить введение препарата Граноцит® 34 и назначить соответствующую терапию.
У пациентов и доноров, получавших ленограстим, наблюдались побочные эффекты со стороны легких (кровохарканье, легочное кровотечение, легочные инфильтраты, одышка и гипоксия). В случае предполагаемых или подтвержденных побочных эффектов со стороны легких следует предоставить соответствующую медицинскую помощь и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Граноцит® 34.	У пациентов и доноров, получавших ленограстим, наблюдались нежелательные явления со стороны дыхательной системы (кровохарканье, легочное кровотечение, легочные инфильтраты, одышка и гипоксия). В случае предполагаемых или подтвержденных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы следует оказать соответствующую медицинскую помощь и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Граноцит® 34.
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 предусмотренных установленным режимом дозирования), так как	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.	препарат может уменьшать миелотоксичность, но не общую токсичность цитостатических препаратов.
Стандартная цитотоксическая химиотерапия	***Стандартная цитотоксическая химиотерапия***
Препарат Граноцит® 34 не рекомендуется применять 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 периферической крови, необходимо контролировать все изменения в	Поскольку тяжелая тромбоцитопения может развиться у доноров после афереза 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 (≥2,0 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела) и, следовательно, восстановление кроветворения может быть	гематологических тестах. ***Выбор метода мобилизации клеток-предшественников*** Мобилизация стволовых клеток периферической крови при применении 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 интенсивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия*** У пациентов, которым проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия, может не наблюдаться мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови, достаточная для достижения минимального количества клеток (≥2,0 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела) и, следовательно, надлежащего гематологического восстановления.

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	У пациентов со значительным снижением количества стволовых клеток в костном мозге (вследствие предшествующей интенсивной химиотерапии и/или лучевой терапии) 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. При небольшом количестве полученных клеток трансплантация стволовых клеток периферической крови должна быть заменена другими методами лечения. ***Оценка количественного определения полученных клеток-предшественников*** Особое внимание следует уделять методам количественного

131001

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.	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 не рекомендуется.	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 данных возрастных групп доноров применять препарат для забора клеток-предшественников гемопоэза не рекомендуется.

131001

Процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза следует проводить только у доноров, которые по результатам клинических и лабораторных исследований подходят для донорства костного мозга.	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.	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 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	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.	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 редко, случаи ее разрыва, в связи с	Сообщалось о случаях спленомегалии или разрыва селезенки в процессе мобилизации стволовых клеток периферической крови препаратом Граноцит® 34 у

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.	здоровых доноров и у пациентов, получавших препарат Граноцит® 34 по поводу нейтропении и для ускорения восстановления гемопоэтических клеток после повторной инфузии клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови. Необходимо тщательно отслеживать изменения показателей крови и размеров селезенки (например, при клиническом обследовании, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости). При увеличении размера селезенки во время терапии ленограстимом следует провести соответствующие терапевтические мероприятия, включая отмену препарата. Необходимо исключить диагноз «разрыв селезенки» при появлении у доноров или пациентов жалоб на боли в области левого верхнего квадранта живота или в область левого плеча.
Синдром повышенной проницаемости Сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости	***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.	капилляров после введения Г-КСФ, характерными симптомами которого являются артериальная гипотензия, 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.
Гломерулонефрит	***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.	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.
Аортит	***Аортит***
У здоровых людей и онкологических пациентов сообщалось о развитии аортита после введения Г-КСФ. Возникшие симптомы включали лихорадку, боль в животе, недомогание, боль в пояснице и маркеры воспаления (например, с-реактивный белок и количество	У здоровых людей и онкологических пациентов сообщалось о развитии аортита после введения Г-КСФ. Возникшие симптомы включали лихорадку, боль в животе, недомогание, боль в пояснице, маркеры воспаления (например, С-реактивный белок и количество

лейкоцитов). В большинстве случаев аортит диагностировался с помощью КТ сканера и, в целом, разрешался после отмены Г-КСФ.	лейкоцитов). В большинстве случаев аортит диагностировался на основании компьютерной томографии и, в целом, разрешался после отмены Г-КСФ.
Другие специальные указания	***Другие меры предосторожности***
До настоящего времени не установлена эффективность и безопасность применения препарата Граноцит® 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, почек, сердца и легких.	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	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 приводит к 50 %-му 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 5-й день лечения приблизительно до 50 × 10^9 клеток/л наблюдалось у каждого третьего пациента, получавшего препарат Граноцит® 34 в

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.	максимальной дозе 40 мкг/кг массы тела/сутки (5,12 млн. МЕ/кг 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, механизмами** Исследования по влиянию препарата Граноцит® 34 на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не проводились.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1
ФГБУ НЦЭСМП

Руководитель Регуляторного
Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

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

131001