Граноцит 34



Код АТХ:

- L03AA10

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ленограстим

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и п/к введения белого цвета.

	1 фл.
ленограстим	33.6 млн.МЕ (263 мкг)

Вспомогательные вещества: маннитол (D-маннитол), полисорбат 20, аргинин (L-аргинин), фенилаланин (L-фенилаланин), метионин (L-метионин), хлористоводородная кислота.

Растворитель: вода д/и - 1 мл.

Флаконы бесцветного стекла (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 шт.) - упаковки контурные пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Рекомбинантный человеческий гликозилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) относится к группе цитокинов, биологически активных протеинов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клеток.

Г-КСФ является фактором, стимулирующим клетки-предшественники нейтрофильного ростка костного мозга. Граноцит 34 вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови, которое является дозозависимым в интервале доз 1-10 мкг/кг/сут. Повторные введения препарата в рекомендованных дозах вызывают дополнительное увеличение содержания нейтрофилов в крови.

Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на введение Граноцита 34, обладают нормальными хемотаксическими

свойствами и фагоцитарной активностью. Г-КСФ способен стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Применение Граноцита 34, как после химиотерапии, так и независимо от нее, приводит к мобилизации (выходу) в периферическую кровь клеток-предшественников гемопоэза, которые могут быть выделены из крови и введены в/в больному после высокодозной химиотерапии с целью восстановления поврежденного кроветворения вместо трансплантации костного мозга или в дополнение к ней.

Показано, что введение больному аутологичных клеток-предшественников гемопоэза из периферической крови, полученных с помощью стимуляции Граноцитом 34, способствует более быстрому восстановлению кроветворения по сравнению с аутотрансплантацией костного мозга, что также существенно уменьшает продолжительность тромбоцитопении.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели Граноцита 34 зависят от дозы препараты и продолжительности его введения. Существует прямая зависимость между дозой и плазменной концентрацией ленограстима и между нейтрофильным ответом и концентрацией ленограстима в плазме.

Всасывание

При повторном введении (в/в и п/к) C_{max} пропорциональна введенной дозе; кумуляции препарата не выявлено. При использовании в рекомендуемых дозах абсолютная биодоступность препарата составляет 30%.

Распределение

Среднее время удержания в организме при п/к введении составляет 7 ч.

Метаболизм

Ленограстим биотрансформируется до пептидов.

Выведение

$T_{1/2}$ при п/к введении составляет 3-4 ч, при в/в повторном - 1-1.5 ч. С мочой в неизмененном виде выводится менее 1% от введенной дозы.

Показания к применению:

— для сокращения периода нейтропении и связанных с ней осложнений (у больных с немиелопролиферативными новообразованиями, которым проводилась миелосупрессивная терапия с последующей трансплантацией костного мозга, и у находящихся в группе повышенного риска развития продолжительной выраженной нейтропении);

— для уменьшения продолжительности выраженной нейтропении и связанных с ней осложнений после стандартной миелосупрессивной химиотерапии;

— для мобилизации периферических клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови.

Относится к болезням:

- Миелома

Противопоказания:

— миелоидные новообразования (за исключением первично выявленного острого миелобластного лейкоза);

— впервые выявленный острый миелобластный лейкоз у больных моложе 55 лет при наличии благоприятных цитогенетических прогностических признаков;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к ленограстиму или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят п/к или в/в капельно в течение 30 мин.

При *пересадке костного мозга, при стандартной химиотерапии цитотоксическими средствами и для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови после применения цитостатиков* препарат назначают в дозе 150 мкг (19.2 млн.МЕ)/м^2 поверхности тела/сут, что эквивалентно 5 мкг (0.64 млн.МЕ)/кг массы тела/сут. Введение препарата начинают на следующий день после проведения трансплантации костного мозга или окончания химиотерапии. Препарат вводят ежедневно п/к (при трансплантации костного мозга можно вводить в виде 30-минутной в/в инфузии) 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.

Для *проведения мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови без применения цитостатиков* рекомендуемая доза препарата составляет 10 мкг (1.28 млн.МЕ)/кг массы тела/сут, ежедневно п/к в течение 4-6 дней.

Лейкаферез следует проводить после восстановления количества лейкоцитов или после определения в крови CD34$^+$-клеток с помощью общепринятых методик. У пациентов, которые не получали ранее массивной химиотерапии, часто достаточно проведения одного лейкафереза для получения минимально необходимого количества клеток (≥ 2×10^6 CD34$^+$-клеток/кг массы тела).

У здоровых доноров применение препарата п/к в течение 5-6 дней в дозе 10 мкг (1.28 млн.МЕ)/кг массы тела позволяло получить ≥3×10^6 CD34$^+$-клеток/кг массы тела в результате одного лейкафереза в 83% случаев и в результате двух лейкаферезов в 97% случаев.

Специальных исследований у **лиц пожилого возраста** не проводилось. В связи с этим рекомендаций по поводу изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста нет.

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

Правила приготовления раствора для инъекций

Для приготовления раствора для п/к введения содержимое флакона растворяют в 1 мл прилагаемого растворителя, осторожно перемешивая (сильно не встряхивать) около 5 секунд.

Для в/в 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.

Восстановленный раствор следует хранить при температуре от 2°C до 8°C в течение 24 ч. Приготовленный раствор следует использовать как можно быстрее.

Побочное действие:

При применении Граноцита 34 *у здоровых лиц* наиболее часто возникающими побочными эффектами являлись головная боль у 30%, боль в костях у 23%, боль в пояснице у 17.5%, астения у 11%, боли в животе в 6% случаев. Риск возникновения болей был выше у лиц, имеющих высокие значения количества лейкоцитов в крови, особенно, если количество лейкоцитов превышало 50 000/мкл (отмечалось у 24% доноров), и связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл) наблюдалась у 42% доноров. Преходящее повышение уровня АСТ и/или АЛТ наблюдалось у 12%, а преходящее повышение уровня ЩФ - у 16% доноров.

Наблюдающиеся при *трансплантации костного мозга* побочные эффекты, такие как инфекционно-воспалительные поражения полости рта, лихорадка, диарея, боли в животе, рвота, сыпь, алопеция, сепсис и инфекции, связаны с режимами кондиционирования, а не с приемом Граноцита 34. Влияние Граноцита 34 на частоту появления и выраженность острой и хронической реакции "трансплантат-против-хозяина" достоверно не определено.

Особое внимание при трансплантации костного мозга должно уделяться контролю за количеством тромбоцитов в периферической крови, т.к. их уровень при применении препарата может быть более низким, чем обычно.

При применении Граноцита 34 при *нейтропении, вызванной химиотерапией,* обычно наблюдаются побочные эффекты, характерные для приема цитостатиков. Несколько чаще отмечались боли в костях и реакции в месте инъекций (гиперемия, отечность). Изредка сообщалось о появлении инфильтратов в легких, которые в нескольких случаях привели к развитию легочной недостаточности или дистресс-синдрома у взрослых.

При появлении на фоне применения Граноцита 34 таких симптомов, как кашель, лихорадка, одышка, в сочетании с рентгенологическими изменениями и нарушениями дыхательной функции следует назначить соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении введения Граноцита 34.

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

Передозировка:

Эффекты, возникающие при передозировке препарата Граноцит 34, не изучены.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение Граноцита 34 при беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Возможное взаимодействие препарата Граноцит 34 с другими факторами, стимулирующими кроветворение, и цитокинами до настоящего времени в клинических исследованиях не изучались.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Граноцитом 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.

Г-КСФ способен усиливать рост миелоидных опухолевых клеток in vitro, подобное же действие in vitro может проявляться и на некоторые опухолевые клетки немиелоидного ряда.

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

Влияние Граноцита 34 на прогрессирование миелодиспластического синдрома и трансформацию его в миелолейкоз не было установлено. Граноцит 34 следует применять с особой осторожностью при всех предопухолевых поражениях миелоидного ростка костного мозга. Т.к. некоторые опухоли могут, как исключение, иметь Г-КСФ-рецептор, следует соблюдать осторожность в случае неожиданного рецидива опухоли во время лечения человеческим Г-КСФ.

При введении препарата в дозе 5 мкг/кг/сут (0.64 млн.МЕ/кг/сут) при трансплантации костного мозга, ни в одном случае количество лейкоцитов не превышало 50 000/мкл. Менее чем в 5% случаев при применении препарата Граноцит 34 в дозе 5 мкг/кг/сут (0.64 млн.МЕ/кг/сут) и цитотоксической химиотерапии число лейкоцитов было равно или превышало 70 000/мкл. При этом никаких побочных реакций, непосредственно связанных с лейкоцитозом, не наблюдалось.

В связи с потенциальным риском, связанным с появлением выраженного лейкоцитоза, во время лечения Граноцитом 34 следует регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови. Если количество лейкоцитов достигает 50 000/мкл, применение Граноцита 34 должно быть немедленно прекращено.

Во время применения Граноцита 34 для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови препарат не должен вводиться в случае повышения количества лейкоцитов свыше 70 000/мкл.

Особое внимание при трансплантации костного мозга должно уделяться контролю количества тромбоцитов в периферической крови, т.к. их уровень при применении Граноцита 34 может быть более низким, чем обычно.

Граноцит 34 не следует применять с целью уменьшения установленных интервалов между курсами химиотерапии и/или с целью увеличения доз химиопрепаратов, т.к. Граноцит 34 уменьшает только миелотоксичность и не влияет на другое побочное действие цитостатиков.

В связи с повышенной чувствительностью быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии применение Граноцита 34 не рекомендуется позднее чем за 24 ч до и ранее чем через 24 ч после окончания химиотерапии.

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови при применении Граноцита 34 после химиотерапии по сравнению с применением только одного Граноцита 34 выше. Однако выбор между обоими методами мобилизации следует проводить индивидуально для каждого пациента с учетом всех целей лечения.

У пациентов, которым была проведена массивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия, мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови может быть недостаточной для получения минимально необходимого количества клеток 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, безопасность применения препарата Граноцит 34 в таких случаях не установлена.

Программа трансплантации клеток-предшественников гемопоэза должна планироваться на ранних этапах курсового лечения пациентов, и особое внимание следует обращать на количество мобилизованных клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови перед применением химиотерапии в высоких дозах. Если количество полученных клеток невелико, трансплантация клеток-предшественников гемопоэза должна быть заменена другими методами лечения.

Т.к. результаты анализов по определению $CD34^+$-клеток, проведенных методом проточной цитометрии, в различных лабораториях различаются, особое внимание следует уделять методам количественного определения полученных клеток-предшественников.

На основании опубликованных данных, для адекватного восстановления кроветворения рекомендовано достижение минимально необходимого количества $CD34^+$-клеток $>2.0\times10^6$ на кг массы тела.

Поскольку мобилизация клеток в периферической крови не несет прямой выгоды для здоровых доноров, эта процедура должна проводиться в соответствии с правилами трансплантации костного мозга, установленными законодательством. Эффективность и безопасность препарата Граноцит 34 в группе доноров старше 60 лет не оценивалась. В связи с этим у этой возрастной группы доноров применять препарат для забора клеток-предшественников гемопоэза не рекомендуется. Также не стоит проводить процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза у лиц моложе 18 лет.

Процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза следует проводить только у доноров, у которых результаты 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 обратить на тех доноров, у которых число тромбоцитов перед проведением лейкафереза было 100 000/мкл.

В целом лейкаферез не следует проводить при показателе числа тромбоцитов <75 000/мкл. По возможности следует избегать установки центрального венозного катетера.

По данным долговременного наблюдения (продолжительность до 6 лет) за донорами не было выявлено каких-либо серьезных осложнений. Несмотря на это возможен риск стимуляции злокачественных клонов миелоидных клеток. В связи с этим рекомендуется вести систематическое наблюдение за этими лицами с ведением соответствующей документации в центрах по проведению лейкафереза.

Трансплантация аллогенных клеток-предшественников гемопоэза, мобилизованных Граноцитом 34, может сопровождаться повышенным риском развития хронической реакции "трансплантат-против-хозяина". Данные долгосрочного наблюдения за функционированием трансплантата немногочисленны.

До настоящего времени не изучена эффективность и безопасность применения Граноцита 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

У людей применение препарата в дозе до 40 мкг/кг/сут не сопровождалось появлением токсических побочных эффектов, за исключением болей в костях и мышцах. Прекращение лечения Граноцитом 34 обычно ведет к 50% снижению числа 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 до 50 000/мкл наблюдается у каждого третьего больного, получавшего Граноцит 34 в максимальной дозе 40 мкг/кг/сут (5.12 млн. МЕ/кг/сут).

После введения Г-КСФ здоровым донорам или пациентам были отмечены случаи увеличения селезенки, в основном бессимптомного, и крайне редко случаи ее разрыва, в связи с чем рекомендуется тщательно контролировать размеры селезенки (физикальный осмотр, УЗИ). При появлении болей в верхней левой половине брюшной полости и под лопаткой следует исключить возможность разрыва селезенки.

При нарушениях функции почек

До настоящего времени не изучена эффективность и безопасность применения Граноцита 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

При нарушениях функции печени

До настоящего времени не изучена эффективность и безопасность применения Граноцита 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Специальных исследований у **лиц пожилого возраста** не проводилось. В связи с этим рекомендаций по поводу изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста нет.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 25°С; не замораживать.

Стабильность препарата не нарушается при кратковременном воздействии на флаконы температуры до 30°С (не более 14 дней).

Граноцит 34 остается стабильным в течение 24 ч после разведения его до концентрации не менее, чем 0.32 МЕ/мл (2.5 мкг/мл) и при хранении разведенного раствора при температуре от 5° до 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Granocit_34