

# Граноцит 34 - Granocyte 34 (Ленограстим) амп.

Сокращение периода нейтропении у больных (с немиелоидным злокачественным новообразованием крови), подвергающихся миелоаблативной терапии после пересадки костного мозга (ПКМ) и относимых к группе повышенного риска длительной и тяжёлой нейтропении. Сокращение периода тяжёлой нейтропении и связанных с ней осложнений у больных, подвергающихся стандартной цитотоксической химиотерапии со значительной частотой развития фебрильной нейтропении. Мобилизация клеток-предшественников периферической крови (КППК)

**Формы выпуска:** лиофилизат

## Состав

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

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

растворитель – вода для инъекций.

## Описание

Белый лиофилизированный порошок или масса.

Растворитель – прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

## Фармакологическое действие

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

rHu G-CSF является фактором, стимулирующим клетки-предшественницы нейтрофилов, как показывает возросшее число клеток колониобразующих единиц селезёнки (CFU-S) и клеток колониобразующих единиц гранулоцитов-макрофагов (CFU-GM) в периферической крови.

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

Увеличение числа нейтрофилов носит дозозависимый характер в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг/день. Повторное применение рекомендованных доз провоцирует усиленную ответную реакцию со стороны нейтрофилов. Нейтрофилы, производимые в ответ на Граноцит® 34, обладают нормальными хемотаксической и фагоцитарной функциями.

Подобно другим гемопоэтическим факторам роста, G-CSF оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки человека *in vitro*.

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

Применение Граноцита 34 либо в качестве монотерапии, либо после химиотерапии мобилизует гемопоэтические клетки-предшественницы в периферической крови. Эти аутологические клетки-предшественницы периферической крови (КППК) можно собрать и инфундировать после высокодозовой цитотоксической химиотерапии, как вместо трансплантации костного мозга, так и в дополнение к ней.

Полученные в ходе мобилизации Граноцита 34, а затем инфундированные КППК проявили способность восстанавливать гемопоэз и сокращать время приживания трансплантата, и в результате этого сокращается число дней, необходимое для освобождения больного от зависимости трансфузий тромбоцитов, если сравнивать с пересадкой аутологического костного мозга.

В подгруппе больных старше 55 лет положительный эффект от назначения Граноцита 34 проявился в ускорении восстановления числа нейтрофилов, увеличении процента больных без инфекционных периодов, сокращении инфекционного периода и периода госпитализации, а также в

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

## Фармакокинетика

Фармакокинетика Граноцита 34 зависит от дозы и времени.

При повторном введении (внутривенно и подкожно) максимальная концентрация в сыворотке (непосредственно после внутривенной инфузии или подкожной инъекции) пропорциональна введённой дозе. При повторном назначении Граноцита 34 теми же двумя путями введения признаки кумуляции отсутствуют.

В рекомендуемых дозах абсолютная биодоступность Граноцита 34 составляет 30%. Истинный объём распределения ( $V_d$ ) составляет, приблизительно, 1 л/кг веса тела, средний период пребывания в организме после подкожного введения приближается к 7 ч.

Истинный период полувыведения Граноцита 34 из сыворотки (подкожное введение) в стадии насыщения (повторное введение) составляет 3 - 4 ч., а в случае повторной внутривенной инфузии он короче (1-1,5 ч).

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

## Показания к применению

- сокращение периода нейтропении у больных (с немиелоидным злокачественным новообразованием крови), подвергающихся миелоаблативной терапии после пересадки костного мозга (ПКМ) и относимых к группе повышенного риска длительной и тяжелой нейтропении
- сокращение периода тяжелой нейтропении и связанных с ней осложнений у больных, подвергающихся стандартной цитотоксической химиотерапии со значительной частотой развития фебрильной нейтропении
- мобилизация клеток-предшественников периферической крови (КППК)

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к ленограстиму или к какому-либо из его компонентов
- для интенсификации доз цитотоксической химиотерапии выше установленных доз и режимов дозирования, так как это лекарственное средство может снизить миелотоксичность, но не общую токсичность цитотоксических лекарственных средств
- одновременное применение с цитотоксической химиотерапией
- миелоидные злокачественные заболевания, отличные от острой миелоидной лейкемии *de novo*
- больные младше 55 лет с острой миелоидной лейкемией *de novo* и/или с острой миелоидной лейкемией *de novo* и хорошей цитогенетикой, то есть t (8;21), t (15;17) и inv (16)
- период лактации

# Беременность и период лактации

Соответствующих данных о применении иленограстима беременными женщинами нет.

В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность. Возможный риск для человека неизвестен.

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

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований эффектов, оказываемых на способность, необходимые для управления автомобилем и рабочими механизмами, не проводилось, но учитывая побочные действия лекарственного средства следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

## Способ применения и дозы

Терапию следует проводить только в специализированном онкологическом или гематологическом центре.

Граноцит® 34 можно вводить в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии.

Взрослые

При трансплантации периферических стволовых клеток или костного мозга

Граноцит® 34 следует применять ежедневно в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м<sup>2</sup> поверхности тела в день, в 30-минутной внутривенной инфузии, разведённым в изотоническом физиологическом растворе, или в виде подкожной инъекции. Не следует приступать к введению препарата впервые 24 часа инфузии костного мозга. Введение следует продолжать до тех пор, пока не будет пройден ожидаемый минимум и число нейтрофилов не установится на уровне, позволяющем прекратить лечение, при этом, если

необходимо, максимальная продолжительность ежедневного введения составляет 28 дней.

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

При стандартной цитотоксической химиотерапии

Граноцит® 34 следует применять ежедневно в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м<sup>2</sup> поверхности тела в день, в виде подкожной инъекции. Первая доза должна быть введена не ранее чем через 24 часов послецитотоксической химиотерапии. Максимальная продолжительность ежедневного введения составляет 28 дней; применение Граноцита® 34 следует продолжать до тех пор, пока не будет пройден момент предполагаемого максимального снижения числа нейтрофилов, и их количество не установится на уровне, позволяющем прекратить лечение.

Временное увеличение числа нейтрофилов возможно в первые 1-2 дня лечения, тем не менее, прекращать лечение Граноцитом 34 не следует, так как, в случае продолжения лечения последующее максимальное падение числа нейтрофилов и восстановление их численности наступают, как правило, раньше.

При мобилизации клеток-предшественниц (КППК) периферической крови

После химиотерапии Граноцит® 34 следует применять ежедневно, в рекомендуемой дозе 150 мкг (19,2 млн. МЕ) на м<sup>2</sup> поверхности тела в день, в виде подкожной инъекции, в течение 1-5 дней после завершения химиотерапии, согласно протоколу химиотерапии, применявшемуся для мобилизации.

Граноцит® 34 нужно продолжать до последнего лейкофереза.

Лейкаферез следует проводить, когда вслед за максимальным падением число нейтрофилов возрастает, или после определения количества CD34+ клеток в крови с помощью валидированного метода. Для больных, не получавших интенсивной химиотерапии, обычно, бывает достаточно одного лейкофереза для получения минимального приемлемого количества ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34+клеток /кг). При мобилизации КППК с помощью только

одного Граноцита 34, последний следует вводить ежедневно в рекомендуемой дозе 10 мкг (1,28 млн. МЕ) на кг веса тела в день, в подкожной инъекции, в течение 4-6 дней. Лейкаферез следует проводить между 5 и 7 днями.

Для больных, не получавших интенсивной химиотерапии, часто бывает достаточно одного лейкафереза, чтобы добиться наименьшего приемлемого количества ( $e 2,0 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг).

У здоровых доноров доза в 10 мкг/кг, вводимая подкожно ежедневно на протяжении 5-6 дней, позволяет собрать не менее  $3,0 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг веса тела у 83% субъектов при однократном лейкаферезе и у 97% субъектов – при двух лейкаферезах.

#### Пожилые больные

В клинические исследования с Граноцитом 34 было вовлечено небольшое количество больных пожилого возраста до 70 лет, но специальных исследований с больными пожилого возраста не проводили, и поэтому для этой возрастной группы нельзя дать специальных рекомендаций по дозированию.

#### Дети

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

#### Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны ниже (см. «Приготовление инфузионного раствора для внутривенного введения»).

#### Специальные меры по удалению отходов

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

# Побочное действие

При трансплантации периферических стволовых клеток или костного мозга и нейтропении, вызванной химиотерапией встречаемость наиболее часто регистрируемых нежелательных реакций (15%) была одинаковой как у больных, леченных Граноцитом 34, так и больных, получавших плацебо. Эти побочные действия являлись реакциями, обычно встречающимися при применении кондиционирующих протоколов, и реакциями, наблюдавшимися у раковых больных, леченых с помощью химиотерапии.

Очень часто

- инфекции или воспалительные изменения в ротовой полости
- сепсис и инфекция
- высокая температура тела
- рвота, тошнота, диарея
- сыпь
- алопеция
- повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
- лейкоцитоз, тромбоцитопения
- головная боль, астения
- боли в костях и спине
- повышение АСТ/АЛТ (наблюдалось преходящее повышение значений). В

большинстве случаев отмечалось улучшение функции печени после отмены ленограстима.

- повышение щелочной фосфатазы

Часто

- увеличение размеров селезёнки
- боль неуточненной этиологии, риск появления повышен у субъектов с максимальновысокими значениями числа лейкоцитов, особенно, когда оно  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$
- реакция на месте инъекции (боль, эритема, отек)
- боль в животе

#### Редко

- отёк лёгких (в результате дыхательной недостаточности или синдрома острого респираторного дистресса (СОРД), которые могут быть летальными); интерстициальная пневмония, лёгочные инфильтраты, фиброз лёгких

#### Очень редко

- разрыв селезенки, как у здоровых доноров, так и у больных, получавших G-CSF (см. раздел «Особые указания»)
- кожный васкулит
- синдром Свита, узловатая эритема, гангренозная пиодерма (в основном, у больных со злокачественными гематологическими заболеваниями, сопровождающимися нейтрофильным дерматозом, а также нейтропенией, связанной с незлокачественными заболеваниями)
- синдром Лайелла
- аллергическая реакция, анафилактический шок

# Передозировка

Действие, оказываемое передозировкой Граноцита<sup>®</sup>34, не установлено.

Обычно, прекращение терапии Граноцитом 34 приводит к 50% снижению числа циркулирующих нейтрофилов в первые 1-2 дня с последующим, через 1-7 дней возвращением их на нормальный уровень. Число лейкоцитов около  $50 \times 10^9/\text{л}$  наблюдали на 5 день лечения одного из трёх больных, получавших самые высокие дозы Граноцита<sup>®</sup>34, равные 40мкг/кг/сутки (5,12 млн. МЕ/кг/сутки). Применение препарата в дозе до 40 мкг/кг/сутки не сопровождалось появлением токсических побочных эффектов, за исключением болей в костях и мышцах.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять Граноцит<sup>®</sup> 34 в течение 24-часового периода, предшествующего химиотерапии, а также 24-часового периода, следующего после химиотерапии, из-за повышенной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии.

Возможные взаимодействия с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами ещё подлежат клиническому исследованию.

## Особенности применения

Рост злокачественных клеток

Граноцит<sup>®</sup> 34 может стимулировать рост миелоидных клеток *in vitro*, подобный эффект *in vitro* можно наблюдать и в случае некоторых немиелоидных клеток.

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

лейкемии, дифференцируя её от острой миелоидной лейкемии.

Следует соблюдать особую осторожность при применении Граноцита 34 в случае любого предзлокачественного миелоидного заболевания. Поскольку некоторые опухоли с неспецифическими свойствами могут в исключительных случаях экспрессировать G-CSF-рецептор (Г-КСФ-рецептор), следует проявлять осторожность при непредвиденном рецидиве опухоли, наблюдаемом одновременно с терапией Граноцитом 34.

#### Гиперлейкоцитоз

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

Когда число лейкоцитов превысит  $50 \times 10^9/\text{л}$  после ожидавшегося падения до минимально низкого уровня, следует незамедлительно прекратить лечение Граноцитом 34.

Во время мобилизации КППК лечение Граноцитом 34 следует прекратить, если число лейкоцитов превышает  $70 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Нежелательные эффекты со стороны лёгких

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

У больных с недавними лёгочными инфильтратами или пневмонией риск может быть выше.

Появление признаков и симптомов поражения лёгких, таких как кашель, высокая температура и одышка при наличии рентгенологических признаков лёгочных инфильтратов и нарушений лёгочной функции может оказаться вводящим признаком синдрома острого респираторного дистресса (СОРД).

Следует незамедлительно отменить Граноцит® 34 и начать соответствующее лечение.

При трансплантации периферических стволовых клеток или костного мозга

Особое внимание следует уделять восстановлению числа тромбоцитов.

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

При общепризнанной цитотоксической химиотерапии

Применение Граноцита 34 не рекомендуется в течение 24 часов, предшествующих химиотерапии, и в течение 24 часов после её окончания.

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

Риск, связанный с увеличением доз химиотерапии

Безопасность и эффективность Граноцита 34 в условиях усиленной химиотерапии ещё не установлены. Его не следует применять для сокращения вне установленных пределов интервалов между циклами химиотерапии и/или для увеличения доз химиотерапии. Немиелоидная токсичность оказалась ограничивающим фактором в исследовании II фазы по интенсификации химиотерапии, проводившемся с Граноцитом 34.

Особые меры предосторожности при мобилизации в периферической крови клеток-предшественников

Выбор метода мобилизации

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

Предшествующая экспозиция лучевой терапией и/или цитотоксическими агентами

Мобилизация КППК у больных, получивших предварительную интенсивную миелосупрессивную терапию и/или лучевую терапию, может оказаться недостаточной, для того чтобы достичь приемлемого минимального уровня ( $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг) и, следовательно, адекватного гематологического

выздоровления.

Программа по пересадке КППК должна быть составлена на ранних этапах курса лечения больного, особое внимание следует уделять числу КППК, мобилизованных до применения высоких доз химиотерапии. Если количества малы, программу трансплантации КППК следует заменить другими формами лечения.

Оценка количества клеток-предшественников

Особое внимание следует уделять методу количественного определения клеток-предшественниц, поскольку в различных лабораториях результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+ клеток неодинаковы.

Минимальный порог CD34+ клеток установлен неточно. Рекомендация о минимальном количестве  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг обоснована результатами, опубликованными в литературе, с целью достижения приемлемого гематологического выздоровления. Показатель, превышающий  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг, связан с более быстрым выздоровлением, включая тромбоциты, в то время, как более низкий показатель приводит к замедленному выздоровлению.

У здоровых доноров

В соответствии с местными предписаниями (если применимо), мобилизацию КППК, которая является процедурой, не приносящей непосредственной пользы здоровым донорам, следует рассматривать, согласно недвусмысленному профессиональному определению, как донорство костного мозга.

Эффективность и безопасность Граноцита 34 для доноров старше 60 лет не оценивались, эта процедура им не рекомендуется. Исходя из некоторых местных предписаний дети несовершеннолетнего возраста не должны рассматриваться в качестве доноров.

Процедура мобилизации КППК возможна у доноров, которые соответствуют обычным клиническим и лабораторным критериям отбора для донорства костного мозга, главным образом, нормальных гематологических показателей.

Тромбоцитопения, связанная с аферезом (число тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ), наблюдалась у 42% исследованных субъектов; в отдельных случаях после лейкофереза отмечались показатели  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  без связанных с ними клинических нежелательных реакций, во всех случаях показатели нормализовались. Таким образом, лейкоферез не следует проводить донорам с известными нарушениями гомеостаза и донорам, находящимся на антикоагулянтной терапии. Если требуется проведение более одного лейкофереза, особое внимание следует обратить на доноров, у которых ещё до афереза число тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ . Как правило, не следует проводить аферез, если число тромбоцитов  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ .

При отборе доноров следует учитывать доступность вен и, по мере возможности, следует избегать введения центрального венозного катетера.

У нормальных доноров наблюдались преходящие цитогенетические изменения после применения G-CSF.

В настоящее время проводится наблюдение доноров на предмет долгосрочной безопасности. Тем не менее, нельзя исключить риск развития злокачественных миелоидных клонов. Аферезным центрам рекомендуется проводить систематическую регистрацию и наблюдение за донорами стволовых клеток на протяжении, по крайней мере, 10 лет, чтобы обеспечить мониторинг долгосрочной безопасности.

У реципиентов аллогенных периферических стволовых клеток, мобилизованных с помощью Граноцита 34

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

Другие особые меры предосторожности

У больных с тяжёлым нарушением функции печени или почек безопасность и эффективность Граноцита 34 не установлены.

У больных с существенно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественниц (например, вследствие предшествующей интенсивной

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

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

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

## **Форма выпуска**

Препарат помещают во флаконы из прозрачного и бесцветного стекла, закупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетку из этикеточной бумаги.

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

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной.

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

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

## **Условия хранения**

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

Не замораживать.

Приготовленный раствор хранить при температуре от +2 до +8°C в течение 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

Стабильность Граноцита 34 не нарушается при кратковременном воздействии на флаконы температуры до +30°C (не более 14 дней).

Снижения активности Граноцита 34 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°C до +25°C в течение 24 часов не наблюдалось.

Граноцит® 34 должен быть приготовлен и/или разведен не ранее, чем за 24 часа до введения, при этом раствор следует хранить в холодильнике при температуре от +2°C до +8°C.

## **Срок годности**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту