

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 ж. «25» __12____
№ N025607 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Граноцит® 34

Саудалық атауы
Граноцит® 34

Халықаралық патенттелмеген атауы
Ленограстим

Дәрілік түрі
Вена ішіне және тері астына енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған 33,6 млн ХБ лиофилизат еріткішпен жиынтықта

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат - 33,6 млн ХБ (263 мкг) ленограстим,
қосымша заттар: D-маннитол, полисорбат-20, L-аргинин, L-фенилаланин,
L-метионин, хлорсутек қышқылы,
еріткіш – 1 мл инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Ақ түсті лиофилизацияланған ұнтақ немесе масса.
Еріткіш - Көзге көрінетін бөлшектері жоқ және иіссіз мөлдір, түссіз сұйықтық.

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Иммуностимуляторлар. Колония стимуляциялайтын факторлар. Ленограстим.
АТХ коды L03AA10

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Абсорбциясы және таралуы

Граноцит® 34 фармакокинетикасы дозасы мен уақытқа тәуелді.

Қайталап енгізгенде (вена ішіне және тері астына) сарысудағы ең жоғарғы концентрациясы (тікелей венаішілік инфузиясынан немесе теріастылық инъекциясынан кейін) енгізілген дозасына пропорциональді. Граноцит® 34 дәл сол екі енгізу жолымен қайталап тағайындағанда жинақталу белгілері болмайды.

Ұсынылған дозасында Граноцит® 34 абсолюттік биожетімділігі 30% құрайды. Нақты таралу көлемі (Vd) шамамен дене салмағына 1 л/кг құрайды, ал тері астына енгізгеннен кейін организмде сақталуының орташа уақыты 7 сағатқа жуық.

Шығарылуы

Граноцит® 34 сарысудан жартылай шығарылуының болжалды кезеңі (тері астына енгізгенде) қанығу сатысында (қайталап енгізгенде) 3-4 сағатты құрайды, ал вена ішіне қайталап енгізілген инфузиясы жағдайында қысқарақ (1-1,5 сағ.).

Плазмалық клиренсі тері астына қайталап енгізгеннен кейін rHu G-CSF 3 есе артады (50-ден 150 мл/минутқа дейін). 1%-дан аз ленограстим несеппен өзгермеген күйде шығарылады, ол пептидтерге дейін метаболизденеді деп саналады. Ұсынылған дозасын бірнеше рет тері астына енгізгеннен кейін, ленограстимнің сарысудағы концентрациясының ең жоғарғы шегі дене салмағына 100 пг/мл/кг жуықтайды. Граноцит® 34 сарысудағы дозасы мен концентрациясының және нейтрофильдік жауап пен ленограстимнің сарысудағы жалпы мөлшері арасында оң арақатынас байқалады.

Фармакодинамикасы

Граноцит® 34 (rHu G-CSF) цитокиндер – биологиялық белсенді протеиндер тобына жатады, олар жасушалардың дифференциациялануы мен өсуін реттеп отырады.

Әсер ету механизмі және фармакодинамикалық әсерлері

rHu G-CSF нейтрофилдердің ізашар жасушаларын стимуляциялайтын фактор болып табылады, ол көкбауырдың колониетүзуші бірліктерінің (CFU-S) өсіп шыққан жасушалар санынан және шеткері қандағы гранулоцит-макрофагтардың (CFU-GM) колониетүзуші бірліктерінің жасушалар санынан көрінеді.

Граноцит® 34 қолданғаннан кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде шеткері қандағы нейтрофилдер санының едәуір артуын туғызады.

Нейтрофилдер санының арту сипаты күніне 1-ден 10 мкг/кг-ға дейінгі ауқымында дозасына тәуелді. Ұсынылған дозаларын қайталап қолдану нейтрофилдер тарапынан жауап реакциясының күшеюіне түрткі болады. Граноцит® 34 препаратына жауап ретінде туындаған нейтрофилдер қалыпты хемотаксикалық және фагоцитарлық қызмет атқарады.

Басқа гемопозетикалық өсу факторлары сияқты, G-CSF адамның *in vitro* эндотелиальді жасушаларына стимуляциялайтын әсер береді.

Клиникалық әсері және қауіпсіздігі

Граноцит® 34 препаратын сүйек кемігі трансплантацияланған немесе цитоуытты химиялық ем қабылдаған науқастарда пайдалану нейтропения

кезеңінің және онымен байланысты асқынулардың қысқаруына алып келеді.

Граноцит® 34 не монотерапия ретінде, немесе химиялық емнен кейін қолдану шеткері қанның гемопоэтикалық ізашар жасушаларын жұмылдырады. Шеткері қанның бұл аутологиялық ізашар жасушаларын (ШҚІЖ) жоғарғы дозалы цитоуытты химиялық емнен кейін сүйек кемігін трансплантациялаудың орнына және соған қосымша ретінде де жинақтауға және инфундирлеуге болады.

Граноцит® 34 препаратын мобилизациялау барысында алынған, сосын инфундирленген ШҚІЖ-ның гемопоэзді қалпына келтіруге және трансплантаттың бітісу уақытын қысқартуға қабілеттілігін көрсетті және осының нәтижесінде егер, аутологиялық сүйек кемігін трансплантациялаумен салыстырсақ, наукасты тромбоциттер трансфузиясына тәуелділіктен босатуға қажетті күндер саны қысқарады.

Қолданылуы

Ересектер, жасөспірімдер және 2 жастан үлкен балалар үшін:

- соңынан сүйек кемігі трансплантацияланатын миелосупрессивті ем қабылдаушы және ұзақ және ауыр нейтропенияның жоғарғы қауіп тобына жатқызылған пациенттерде (миелоидты емес қатерлі ісігімен) нейтропения ұзақтығын қысқартуда
- фебрильді нейтропения жағдайлары санының елеулі болуына байланыстырылатын режимде стандартты цитоуытты ем қабылдаушы пациенттерде ауыр нейтропенияның және соған байланысты асқынулардың ұзақтығын қысқартуда
- пациенттерде және дені сау донорларда шеткері қанның ізашар жасушаларын (ШҚІЖ) жұмылдыруда

Қолдану тәсілі мен дозалары

Емдеу тек мамандандырылған онкологиялық және/немесе гематологиялық орталықпен бірлесіп жүргізілуі тиіс.

Граноцит® 34 препаратын теріастылық инъекция немесе венаішілік инфузия түрінде енгізуге болады. Препаратты қалай қолдану ерекшеліктері немесе дайындау бойынша нұсқаулық төменде берілген.

Граноцит® 34 ұсынылатын дозасы тәулігіне дене беткейінің әр 1 м² 150 мкг (19,2 млн. ХБ) құрайды, бұл салмағының әр килограммына тәулігіне 5 мкг (0,64 млн. ХБ) баламалы:

- сүйек кемігін трансплантациялаудан немесе шеткері қанның діндік жасушаларын трансплантациялаудан кейін
- стандартты цитоуытты химиотерапия аяқталғаннан кейін
- химиотерапиядан кейінгі шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялау уақытында

Граноцит® 34 млн ХБ/мл дене беткейінің көлемі 1,8 м² аспайтын пациенттерге тағайындалады.

Шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялау үшін монотерапия ретінде Граноцит® 34 тағайындағанда ұсынылатын дозасы дене салмағының әр килограммына тәулігіне 10 мкг (1,28 млн. ХБ) құрайды.

Ересектер

Сүйек кемігін немесе шеткері қанның ізашар жасушаларын трансплантациялаудан кейін Граноцит® 34 тәулігіне дене беткейінің әр 1 м² ауданына 150 мкг (19,2 млн. ХБ) ұсынылатын дозасына сәйкес, күн сайын физиологиялық ерітіндіде сұйылтылып, 30 минут бойына венаішілік инфузиямен, болмаса тері астына енгізіледі. Сүйек кемігін трансплантациялау сәтінен кейінгі бірінші доза 24 сағат ішінде енгізілмеуі тиіс.

Деңгейі емді тоқтатуға мүмкіндік беретін нейтрофилдер саны тұрақты болғанша ең жоғары төмендетудің болжамды күніне дейін емдеуді жалғастыру керек. Ем қажет болғанда 28 күнге дейін жалғасуы мүмкін. Сүйек кемігін трансплантациялаудан кейінгі 14-ші күнге қарай пациенттердің 50%-ында нейтрофилдер саны қалпына келуі байқалады деп болжанады.

Стандартты цитоуытты химиялық емдеу аяқталғаннан кейін

Граноцит® 34 күн сайын дене беткейінің әр 1 м² ауданына тәулігіне 150 мкг (19,2 млн. ХБ) ұсынылатын дозасында теріастылық инъекция түрінде енгізілуі тиіс. Бірінші доза цитоуытты химиялық емдеу аяқталған сәттен кейін 24 сағат өткеннен кейін ғана енгізілуі тиіс («Айрықша нұсқаулар» және «Дәрілермен өзара әрекеттесулерін» қараңыз).

Граноцит® 34 препаратын күн сайын енгізуді нейтрофилдер саны емдеуді тоқтатуға мүмкіндік беретіндей тұрақты болғанша, деңгейдің ең жоғары төмендеуіне дейін жалғастыру керек. Ем қажет болғанда 28 күнге дейін жалғасуы мүмкін.

Нейтрофилдер санының өтпелі жоғарылауы емнің алғашқы екі күнінде болуы мүмкін. Алайда, Граноцит® 34 енгізуді жалғастыру керек, өйткені бұл ең жоғары төмендеуге ертерек қол жеткізуге және тезірек сауығуға ықпал етеді.

Шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялау кезінде

Химиялық емнен кейін Граноцит® 34 күн сайын, тәулігіне дене беткейінің әр 1 м² ауданына ұсынылатын 150 мкг (19,2 млн. ХБ) дозада теріастылық инъекция түрінде, тағайындалған химиялық емге сәйкес, химиялық ем аяқталғаннан кейін бірінші күннен бастап бес күн бойы қолданылуы тиіс.

Граноцит® 34-пен емдеу түпкілікті лейкоферезге дейін жалғастырылуы тиіс.

Лейкоферез ең төмен деңгейлі лейкоциттер санын ұлғайтқаннан кейін немесе расталған әдістердің көмегімен CD34⁺ жасушаларының мөлшерін анықтаудан кейін жүргізіледі. Бұрын химиялық емнің қарқынды курсы өтпеген пациенттерге көбіне (CD34⁺ жасушаларының әр килограммға ($\geq 2,0 \times 10^6$) ең төмен қажетті мөлшеріне қол жеткізу үшін бір лейкоферез жүргізу жеткілікті.

Граноцит® 34-ті шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялау үшін монотерапияда тағайындағанда препарат күн сайын тәулігіне әр килограмм дене салмағына ұсынылатын 10 мкг (1.28 млн. ХБ) дозада 4-6 күн бойы теріастылық инъекция түрінде енгізіледі. Лейкоферез 5-ші және 7-күн арасында жүргізіледі.

Бұрын химиялық емнің қарқынды курсы өтпеген пациенттерге көбіне ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ жасушаларының әр килограммға) ең төмен қажетті мөлшеріне қол жеткізу үшін бір лейкоферез жүргізу жеткілікті.

Дені сау донорларға 5-6 күн бойына күн сайын тері астына 10 мкг/кг тағайындалады. Бір лейкоферез жүргізуден кейін 83% жағдайда және екеуінде 97% жағдайда $\geq 3,0 \times 10^6$ CD34⁺ жасушаға қол жеткізу үшін бұл жеткілікті.

Егде жастағы пациенттер

Граноцит® 34 препаратымен клиникалық зерттеулерге 70 жасқа жеткен пациенттердің азғантай бөлігі тартылды. Бұндай пациенттерді қатыстырумен арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ, сондықтан дозалауға қатысты арнайы ұсынымдар беруге болмайды.

Балалар

Екі жастан асқан балалар және жасөспірімдер үшін соңынан сүйек кемігі трансплантацияланатын миелосупрессивті ем қабылдаушы науқастарда нейтропения ұзақтығын қысқарту үшін, немесе цитоубитты химиялық терапиядан кейінгі науқастарда ересектерге арналғанға ұқсас доза тағайындалады.

Ересектердегі шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялау үшін пайдаланылатын дозалар туралы қол жетімді деректер шектеулі болып табылады.

2 жастан кіші балаларды емдеу үшін Граноцит® 34 қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Дене беткейі 1,8 м² дейінгі көлемде болатын пациенттер үшін Граноцит® 34 млн ХБ/мл тағайындалуы мүмкін.

Үйлесімсіздік

Бұл дәрілік препаратты, төменде көрсетілгенді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

Қалдықтарын жоюға арналған арнайы шаралар

Кез-келген пайдаланылмаған препаратты/ерітінді немесе қалдық материалды жергілікті ережелерге сәйкес жою керек.

Дайындау жөніндегі нұсқаулықтар

Граноцит® 34-тің құтылары тек бір рет пайдалануға арналған.

Тері астына немесе вена ішіне енгізбес бұрын, Граноцит® 34 қалпына келтіру қажет.

Қалпына келтірілген Граноцит® 34 ерітіндісін дайындау

Қондырылған инесі бар градуирленген шприцті пайдалана отырып, асептикалық жағдайда Граноцит® 34-ке арналған еріткіштің бір ампуласының ішіндегісін толығымен шығарып алыңыз. Шприцтің ішіндегісінің барлығын сәйкесінше Граноцит® 34 құтысына енгізіңіз.

Қаптамада берілген 19G инені және, Граноцит® 34 препаратына арналған еріткішпен алдын-ала толтырылған, дереу пайдалануға дайын бір реттік шприцті пайдаланып, асептика ережелерін сақтай отырып, Граноцит® 34 препаратына арналған ерітіндінің алдын-ала толтырылған бір шприцінің ішіндегісін Граноцит® 34 құтысына қосыңыз.

Толық ерігенге дейін жеңіл сілку керек. Қатты сілкуге болмайды. Парентеральді енгізуге арналған қалпына келтірілген ерітінді мөлдір және құрамында бөлшектер жоқ болады. Қалпына келтірілген ерітіндіні дайындағаннан кейін бірден пайдаланған дұрыс. Қалпына келтірілген/сұйылтылған дәрілік препаратты сақтау шарттарын «Сақтау шарттары» бөлімінен қараңыз.

Тері астына енгізу үшін дайындау

Граноцит® 34 препаратының қалпына келтірілген ерітіндісін жоғарыда сипаттағандай дайындаңыз. Ине мен шприцті құтыға жалғанған күйде сақтай отырып, құтыдан қалпына келтірілген ерітіндінің талап етілген көлемін шығарып алыңыз. Қалпына келтіруге пайдаланылған инені ауыстырып, және шприцке тері астына инъекция жасауға жарамды инені қондырыңыз. Бірден тері астылық инъекция түрінде енгізіңіз.

Құтыға қондырылған 19G ине мен шприцті ұстап тұрып, құтыдан қалпына келтірілген ерітіндінің қажетті мөлшерін алыңыз. Қалпына келтіру үшін пайдаланылатын инені ауыстырыңыз және тері астын инъекциялау үшін қарастырылған 26G инесі бар шприцті орнатыңыз.

Тері асты инъекциясы түрінде дереу енгізіңіз.

Вена ішіне енгізуге арналған инфузиялық ерітінді дайындау

Вена ішіне енгізуге арналған Граноцит® 34 қалпына келтіргеннен кейін сұйылту талап етіледі. Граноцит® 34 препаратының қалпына келтірілген ерітіндісін жоғарыда сипатталғандай дайындаңыз. Ине мен шприцті құтыға жалғанған күйде сақтай отырып, құтыдан қалпына келтірілген ерітіндінің қажетті көлемін шығарып алыңыз.

Граноцит® 34-тің қалпына келтірілген ерітіндісін, қажетті көлемін инъекциялау жолымен, 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде, немесе 5% декстроза ерітіндісінде қажетті концентрациясына дейін сұйылту керек. Вена ішіне енгізу керек.

Граноцит® 34 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісінде (поливинилхлоридті қалта немесе шыны құтылар) немесе 5% декстроза ерітіндісінде (шыны құтылар) еріткеннен кейін инъекцияға қолдануға арналған жинақтармен үйлесімді.

Граноцит® 34 миллион ХБ/мл соңғы концентрациясына дейін сұйылтылуы 0,32 миллионнан ХБ/мл (2,5 мкг/мл) аз болмау керек. Қалпына келтірілген Граноцит® 34 миллион ХБ/мл бар 1 құтыны 100 мл-ден астам сұйылтуға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Балалар, жасөспірімдер және ересектер үшін қауіпсіздік бейіні салыстырымды.

Сүйек кемігін немесе шеткері қандағы діңдік жасушаларды трансплантациялау

Салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеулер Граноцит® 34 енгізілген пациенттерде қан жоғалтуға байланысты жағымсыз әсерлер жиілігі артпаған плацебо тобындағы пациенттермен салыстырғанда тромбоциттердің орташа саны төмен болғанын көрсетті; екі топта да трансплантациялау мен тромбоциттерді соңғы құюдың арасындағы күндерінің орташа саны бірдей болды («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Сүйек кемігін немесе шеткері қандағы діңдік жасушаларды трансплантациялау және химиотерапиядан туындайтын нейтропения

Клиникалық зерттеулер тіркелген жағымсыз құбылыстардың жиілігі (15%) Граноцит® 34 енгізілген пациенттерде де, және сондай-ақ плацебо тобындағы пациенттерде де бірдей болатынын көрсетті.

Бұл жағымсыз құбылыстар емнің осындай түрі үшін және химиялық терапиядан кейінгі онкологиялық пациенттер үшін үйреншікті болып табылды.

Кең таралған жағымсыз құбылыстар ауыз қуысының инфекциясы/қабыну үдерісі, сепсис және инфекциялар, қызба, диарея, іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу, бөртпе, алопеция және бас ауыруы болды.

Дені сау донорлардағы шеткері қанның діңдік жасушаларын мобилизациялау

Ең көп таралған жағымсыз құбылыстар өтпелі болды және жеңілден орташа дәрежеге дейін болды: ауыру, сүйектердің ауыруын қоса, арқаның ауыруы, астения, қызба, бас ауыруы және жүрек айнуы, АЛТ/АСТ, сілтілік фосфатаза және лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейі жоғарылауы.

Аферезбен байланысты болатын тромбоцитопения және лейкоцитоз тиісінше 42% және 24% жағдайларда анықталды.

Спленомегалияның жиі кездесетін, бірақ әдетте симптомдарсыз жағдайлары және сондай-ақ оның өте сирек кездесетін жыртылуы да тіркелген.

Анафилаксияны қоса, аллергиялық реакциялар ленограстимді тері астына бірінші енгізуден кейін өте сирек кездесті.

Маркетингтен кейінгі кезеңдегі өмірге қауіп төндіретін дәрілік жағымсыз реакциялар

Г-КСФ тағайындағаннан кейінгі постмаркетингтік кезеңде, негізінен химиялық ем қабылдаушы онкологиялық пациенттерде, ем баяулаған жағдайда өмірге қауіпті болуы мүмкін капиллярлардың жоғары өткізгіштігі синдромының жиі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$ дейін) жағдайлары туралы хабарланған («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Клиникалық зерттеулер кезінде және постмаркетингтік кезеңдегі бақылау уақытында тіркелген жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігі

Өте жиі ($\geq 10\%$)

- ЛДГ деңгейі жоғарылауы
- лейкоцитоз, тромбоцитопения

- бас ауыруы, астения
- қаңқа-бұлшықет жүйесіндегі ауыру (сүйектердің ауыруын, арқаның ауыруын, артралгияны, миалгияны және аяқ-қолдардың ауыруын қоса)
- АСТ/АЛТ деңгейі жоғарылауы, (АСТ және/немесе АЛТ деңгейлерінің өтпелі жоғарылауы анықталды. Көп жағдайларда ленограстимді қолдануды тоқтатқаннан кейін, бауыр функциясының бұзылуы қалпына келеді)
- сілтілік фосфотаза деңгейінің жоғарылауы
Жуі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін)
- көкбауыр көлемінің ұлғаюы
- абдоминальді ауыру
- ауыру (пайда болу қаупі лейкоциттер деңгейі артуы байқалған жағдайларда жоғарылайды, әсіресе олардың деңгейі $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ болғанда)
- енгізу орнындағы реакция
Жуі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$ дейін)
- капиллярлардың жоғары өткізгіштігі синдромы (өмірге қауіпті болуы мүмкін капиллярлардың жоғары өткізгіштігі синдромының постмаркетингтік жағдайлары туралы хабарланған («Айрықша нұсқауларын» қараңыз))
- қан түкіру (жедел респираторлық дистресс-синдромының өте сирек жағдайларын қоса, ентігу, гипоксия, қан түкіру түріндегі өкпенің сирек жағымсыз реакциялары тіркелген («Айрықша нұсқауларын» қараңыз))
Сирек ($\geq 1/10\ 000 \leq 1/1\ 000$ дейін)
- аортит
- өкпе ісінуі (респираторлық бұзылулардың кейбір тіркелген жағдайлары респираторлық жеткіліксіздікке немесе фатальді болуы мүмкін жедел респираторлық дистресс-синдромына алып келген)
- интерстициальді пневмония
- өкпе инфильтраттары
- өкпе фиброзы
- өкпеден қан түкіру (жедел респираторлық дистресс-синдромының өте сирек жағдайларын қоса, ентігу, гипоксия, қан түкіру түріндегі өкпенің сирек жағымсыз реакциялары тіркелген («Айрықша нұсқауларын» қараңыз))
Өте сирек ($\leq 1/10\ 000$)
- көкбауырдың жыртылуы (дені сау донорларда және Г-КСФ енгізуден кейін пациенттерде тіркелген («Айрықша нұсқауларын» қараңыз))
- тері васкулиті
- Свит синдромы, түйінді эритема және гангренозды пиодермия негізінен қатерлі гематологиялық ісіктері бар пациенттерде анықталған, бұл нейтрофильді дерматозға байланысты, бірақ сондай-ақ қатерсіз нейтропениясы бар пациенттерде де анықталды
- Лайелл синдромы (уытты эпидермальді некролиз)
- аллергиялық реакция, анафилаксиялық шок

Белгісіз

- Гломерулонефрит

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

Медициналық препарат тіркелгеннен кейінгі күдік болған жағымсыз құбылыстар туралы хабарлау маңызды. Бұл медициналық препараттың пайда/қауіпінің арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз етеді. Денсаулық сақтау қызметкерлері ұлттық есеп беру жүйесі арқылы кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұрайды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ленограстимге немесе қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- бұл дәрілік зат миелоциттылықты төмендеткенімен, бірақ жалпы цитоцитты дәрілік заттардың уыттылығын төмендетпейтіндіктен, белгіленген дозалары мен дозалау режимінен артық цитоцитты химиялық емнің дозасын интенсификациялау үшін,
- цитоцитты химиялық еммен бір мезгілде қолдану
- жедел миелоидты лейкемиядан *de novo* ерекшеленетін миелоидты қатерлі аурулар
- 55 жастан кіші жедел миелоидты лейкемиясы *de novo* бар және/немесе жедел миелоидты лейкемиясы *de novo* бар және цитогенетикасы жақсы, яғни t (8;21), t (15;17) және inv (16) науқастар

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Тез бөлінетін миелоидты жасушалардың цитоцитты химиялық емге сезімталдығы жоғары болғандықтан, химиялық ем алдындағы 24 сағаттық кезеңде, сондай-ақ химиялық ем аяқталғаннан кейінгі 24 сағаттық кезеңде Граноцит® 34 препаратын қолдану ұсынылмайды.

Басқа гемопозтикалық өсу факторларымен және цитокиндермен болуы мүмкін өзара әрекеттесулеріне әлі клиникалық зерттеу жүргізілуі керек.

Айрықша нұсқаулар

Қатерлі жасушалардың өсуі

Гранулоцитарлық колониястимуляциялаушы фактор (Г-КСФ) миелоидты *in vitro* жасушалардың өсуіне алып келуі мүмкін. Дәл осындай әсер кейбір *in vitro* миелоидтық емес жасушалар жағдайында байқалуы мүмкін. Миелодиспластикалық синдромы немесе салдарлы жедел миелоидты лейкозы немесе созылмалы миелоидты лейкозы бар пациенттердегі Граноцит® 34 қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Сондықтан оны аталған көрсетілімдер бойынша тағайындауға болмайды. Жедел миелоидты лейкоздан созылмалы миелоидты лейкозға бласты трансформациялану диагнозын дифференциациялауда ерекше назар аудару керек.

Миелодиспластикалық синдромның жедел миелоидты лейкозға өтуіне Граноцит® 34 әсер ететіні клиникалық зерттеулерде анықталмаған.

Сондықтан Граноцит® 34 препаратын кез келген қатер алды миелоидты жай-күйдегі пациентке ерекше сақтықпен тағайындау керек. Өйткені кейбір спецификалық емес сипаттағы ісіктер тек Г-КСФ рецепторларынан ғана бөлінетіндіктен, бір мезгілде rHuГ-КСФ (адамның рекомбинантты гранулоцит-колония стимуляциялайтын факторы) емдеудегі пациенттерде ісік өсуінің кенеттен жаңғыруын бақылау керек.

Жедел лимфобласты лейкозы бар балаларда (ЖЛЛ)

Колония стимуляциялайтын факторға байланысты салдарлы миелоидты лейкоздың немесе миелодиспластикалық синдромның жоғары қаупі ЖЛЛ бар балаларда анықталған. Осыған ұқсас қауіп ауқымды ісігі немесе лимфомасы бар 12 804 ересек пациенттердегі 25 рандомизделген бақыланатын зерттеулерде жүйелі шолуда анықталды; алайда бұл қауіптің кейінгі нәтижелеріне теріс әсері болмаған.

Сондықтан Граноцит® 34 балаларға, әсіресе ұзақ мерзімдік жағымды болжамы бар, тек ұзақ мерзімдік қауіпмен салыстырғандағы қысқа мерзімдік пайдасының теңгерімін мұқият бағалаудан кейін тағайындауға болады.

Лейкоцитоз

Клиникалық зерттеулер барысында сүйек кемігі трансплантациясынан кейін тәулігіне 5 мг/кг (тәулігіне 0,64 млн. ХБ/кг) енгізілген 174 пациентте 50×10^9 /л астам лейкоциттер мөлшері анықталмаған. Лейкоциттер санының 70×10^9 /л немесе одан астам болуы цитоуытты химиотерапия қабылдаған және тәулігіне 5 мг/кг (тәулігіне 0,64 млн ХБ/кг) дозада Граноцит® 34 енгізілген пациенттердің 5% азында анықталған. Лейкоцитоздың берілген дәрежесінде тікелей салыстырылатын ешбір жағымсыз құбылыстар анықталмаған.

Ауыр лейкоцитозға байланысты потенциалды қауіпке орай, дегенмен Граноцит® 34 препаратымен емдеу кезінде лейкоциттер санына ұдайы есеп жүргізіп отыру керек.

Егер деңгейдің барынша төмендеуінің болжамды күнінен кейін лейкоциттер саны 50×10^9 /л астам болса, Граноцит® 34 қолдану дереу тоқтатылуы тиіс.

Егер лейкоциттер саны 70×10^9 /л-ден асқан болса, шеткері қан ізашар-жасушаларын мобилизациялауда Граноцит® 34 емі тоқтатылуы тиіс.

Өкпе тарапынан жағымсыз құбылыстар

Г-КСФ енгізгеннен кейін, өкпе тарапынан сирек жағымсыз құбылыстар (>0,01% және < 0,1%) соның ішінде, интерстициальді пневмония анықталған.

Жуырда білінген өкпе инфильтрациясы немесе пневмониясы болған пациенттерде бұл әсердің қаупі артуы мүмкін.

Өкпе инфильтраттары мен өкпе функциясы бұзылуының рентгенологиялық белгілерімен қатар, жөтел, қызба, еңтігу сияқты өкпе симптомдарының немесе белгілерінің пайда болуы жедел респираторлық дистресс синдромының (ЖРДС) бірінші белгісі болуы мүмкін.

Граноцит® 34 препаратын қолдану дереу тоқтату керек және қажетті емдеуді бастау керек.

Донорларда және өкпелік пациенттердегі (қан түкіру, өкпе қан кетулері, өкпе инфильтраттары, ентігу және гипоксия) жағымсыз құбылыстар туралы препаратты тіркеуден кейінгі қолданыстарда хабарланған. Өкпе тарапынан жағымсыз әсерлері болжанған немесе анықталған жағдайларында Граноцит® 34 препаратымен емді тоқтату мүмкіндігін қарастыру және тиісінше медициналық көмек көрсетілу керек.

Сүйек кемігін немесе шеткері діңдік жасушаларды трансплантациялау

Тромбоциттердің қалыпқа келген мөлшеріне ерекше назар аударылуы тиіс, өйткені қосарлы жасырын плацебо бақыланатын зерттеулер плацебо қабылдағандармен салыстырғанда Граноцит® 34 қабылдаған пациенттерде тромбоциттердің орташа саны аз екенін көрсетті.

Граноцит® 34 жедел және созылмалы «трансплантат иесіне қарсы» реакциясының жиілігі мен ауырлығына әсері дәл анықталмаған.

Стандартты цитоуытты химиялық емдеу кезінде қолданылуы

Граноцит® 34 препаратын химиялық емдеу алдында 24 сағат ішінде және химиялық емдеу аяқталғаннан кейін 24 сағат мерзімде қолданбау ұсынылады («Дәрілермен өзара әрекеттесулерін» қараңыз).

Жинақталатын немесе миелоуыттылығының тромбоциттік линиясы басым (нитрозомочевина, митомицин) ісікке қарсы препараттармен біріктірілімінде Граноцит® 34 тағайындау қауіпсіздігі анықталмаған. Граноцит® 34 тағайындау бұл дәрілердің, әсіресе тромбоциттерге қатысты уыттылығын арттыруы мүмкін.

Химиялық ем дозасын арттырумен байланысты қауіп

Граноцит® 34 препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігін интенсификацияланған химиялық емге қатысты анықтау керек.

Оны химиялық ем циклдары арасындағы шамадан тыс шектелген аралықтарды қысқарту үшін және/немесе химиялық ем дозаларын арттыру үшін тағайындауға болмайды. Миелоидты емес уыттылық химиялық емді Граноцит® 34 препаратымен интенсификациялауды зерттеудің II фазасында шектеуші фактор болып шықты.

Шеткері қанның ізашар жасушаларын мобилизациялаудағы сақтық шаралары

Мобилизация әдісін таңдау

Науқастардың бір ғана тобында жүргізілген клиникалық зерттеулер шеткері қандағы ізашар-жасушалардың мобилизациялау деңгейі Граноцит® 34 препаратын химиялық емдеуден кейін қолданғанда онсыз енгізілгеннен гөрі жоғары болғанын көрсетті (зерттеу сол зертханада жүргізілді). Алайда, мобилизациялаудың екі әдісінің біреуін таңдағанда әрбір пациент үшін жалпы емдік мақсаттарды ескеру керек.

Цитоуытты заттардың және/немесе радиотерапияның ерте әсері

Бұрын қарқынды миелосупрессивті химиотерапиялық және/немесе радиотерапия қабылдаған пациенттер үшін шеткері қандағы ізашар-

жасушалардың ең төмен қол жетімді деңгейіне ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ жасуша килограмға) жету, осылайша жеткілікті гематологиялық қалпына келуге жету күрделі болуы мүмкін.

Шеткері қандағы ізашар-жасушалардың трансплантациясы емнің ерте сатысына жоспарлануы тиіс, және химиотерапия үшін жоғары доза тағайындар алдында шеткері қандағы ізашар-жасушалардың мобилизацияланған мөлшеріне ерекше көңіл бөлінуі тиіс. Егер нәтижесі төмен болса, шеткері қан ізашар жасушаларын трансплантациялау бағдарламасы басқа еммен алмастырылуы тиіс.

Ізашар жасушалардың ең төмен мөлшерін анықтау

CD34⁺ жасушалардың ағындық цитометриялық талдау нәтижелері зертханаларға байланысты ауытқитындықтан шеткері қан ізашар жасушаларының ең аз мөлшерін анықтаудың сандық тәсіліне аса назар аударылуы тиіс. CD34⁺ жасушалардың ең аз мөлшері дәл анықталмаған. Әдебиеттерде жарияланған нәтижелерге сәйкес керекті гематологиялық қалпына келуге жету үшін ұсынылатын ең төменгі мөлшері әр килограмға $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ жасушаны құрайды. Әр килограмға 2×10^6 CD34⁺ жасушадан артық пайдалану нәтижесі тромбоциттер мөлшерінің қалпына келуін қоса, тез қалпына келумен байланысты, сонымен бірге ең төмен көрсеткіштердің баяуырақ қалпына келуімен байланысты.

Дені сау донорларда

Дені сау адамдарға тікелей артықшылық бермейтін емшара болып табылатын шеткері қан ізашар-жасушаларын мобилизациялау сүйек кемігінің донорлығы бойынша ұлттық ережелерге сәйкес, осы ережелер қолданылатын жерде, тиісті дәл шегін анықтау арқылы орындалуы тиіс.

Граноцит® 34-тің 60 жастан асқан жастағы донорлар үшін тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған, сондықтан бұл емшара берілген жағдайда ұсынылмайды. Ұлттық ережелерге сәйкес және арнайы зерттеулердің жеткіліксіздігіне байланысты кәмелеттік жасқа толмаған балалар донор бола алмайды.

Шеткері қандағы ізашар-жасушаларды мобилизациялау сүйек кемігі донорлығы үшін қажетті клиникалық және зертханалық критерийлерге, негізінен, стандартты гематологиялық критерийлерге жауап беретін донорларға ғана қатысты бола алады.

Елеулі лейкоцитоз (лейкоциттер $\geq 50 \times 10^9$ /л) зерттелген жағдайлардың 24% анықталған.

Аферезбен байланысты тромбоцитопения (тромбоциттер саны 100×10^9 /л аз), тексерілген жағдайлардың 42%-ында анықталған, және кейде бұл жағдайлардың ішінде тромбоциттер деңгейінің 50×10^9 /л аз болуы кездесті, оның алдында барлық жағдайларда қалпына келген, клиникалық тиісті жағымсыз әсерлерсіз лейкоферез жүрген. Осы себепті, лейкоферез антикоагулянттық ем қабылдаған немесе гемостаз бұзылулары бар донорларға жүргізілмеуі тиіс. Егер бір реттен артық лейкоферез жүргізу қажет болса, аферезге дейін тромбоциттер саны 100×10^9 /л аз болған

донорларға ерекше назар аудару керек; әдетте, егер тромбоциттер саны $75 \times 10^9/\text{л}$ болса, аферез жүргізбеген дұрыс.

Донорларды таңдауда веналарға енгізу орнының түріне назар аудару керек, және егер мүмкін болса орталық катетеризацияны болдырмау керек. Дені сау донорларда Г-КСФ енгізуден кейін өтпелі цитогенетикалық өзгерістер анықталған. Бұл өзгерістердің болжамды салдарлары белгісіз. Қазіргі уақытта донорларда қауіпсіздік критерийлеріне ұзақ уақыттық бақылау жүргізілуде. Дегенмен қатерлі миелоидты жасушалардың клондарының белсенділігі қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Қауіпсіздігіне ұзақ уақыттық мониторингті қамтамасыз ету үшін аферез орталығының жүйелі жазу жүргізуі және 10 жылдан кем емес уақыт бойына діндік жасушалар донорларын бақылау ұсынылады.

Граноцит[®] 34 препаратымен мобилизациялаудан кейін алынған діндік жасушалардың аллогенді реципиенттері

Діндік жасушаларды аллогенді ауыстырып салу «трансплантат иесіне қарсы» созылмалы реакциясының жоғары қауіпіне байланысты болуы мүмкін, бірақ ұзақ мерзімдік зерттеулер нәтижесінде алынған деректер трансплантаттың ажырау жағдайы сиректігін көрсетті.

Басқа да айрықша көрсетілімдер

Бауыр және бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде Граноцит[®] 34 қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Сүйек кемігінің ізашар жасушаларының елеулі төмендеуі бар пациенттерде нейтрофилдер реакциясы кейде төмендейді және Граноцит[®] 34 қауіпсіздігі анықталмаған (мысалы, алдындағы қарқынды радиотерапия/химиотерапиядан кейін).

Жиі, бірақ әдетте спленомегалияның симптомсыз жағдайлары және көкбауыр жыртылуының өте сирек жағдайлары дені сау донорларда және Г-КСФ тағайындалғаннан кейін пациенттерде анықталған. Сондықтан көкбауыр өлшемін мұқият мониторингтеу қажет (мысалы, медициналық тексеру немесе ультрадыбыстық зерттеулер көмегімен). Іштің үстіңгі сол жақ бөлігі ауырғанда немесе иықтың үстіңгі бөлігі ауырса, «көкбауыр жыртылуы» диагнозын қарастыру керек. Капиллярлардың жоғары өткізгіштік синдромы Г-КСФ тағайындалғаннан кейін байқалды және гипотензиямен, гипоальбуминемиямен, ісінумен және гемоконцентрациямен сипатталды.

Капиллярлардың жоғары өткізгіштік симптомдары туындаған жағдайда ленограстим тағайындауды тоқтату керек және қарқынды бақылауды талап етуі мүмкін тиісті симптоматикалық емді бастау керек.

Орақтәрізді-жасушалы криз орақтәрізді-жасушалы анемия генінің гетерозиготалы тасымалдаушысы немесе орақтәрізді-жасушалы анемиясы бар пациенттерде ленограстимді пайдаланумен байланысты потенциалды болуы мүмкін. Сондықтан орақтәрізді-жасушалы анемия генінің гетерозиготалы тасымалдаушысы немесе орақтәрізді-жасушалы ауруы бар пациенттерге Граноцит[®] 34 препаратын тағайындаған кезде дәрігерлер абай болулары керек.

Ленограстим алған донорлар мен пациенттерде гломерулонефрит жөнінде хабар болған. Әдетте гломерулонефрит жағдайы дозаны төмендеткеннен және Г-КСФ тоқтатқаннан кейін қайтады. Несепті мониторингге ұсынылады.

Граноцит® 34 құрамында фенилаланин бар, ол фенилкетонуриясы бар пациенттер үшін зиянды болуы мүмкін.

Алдын ала толтырылған шприц қалпақшасының құрамында латекс бар, ол бейім тұлғаларда елеулі аллергиялық реакцияларды туындатуы мүмкін.

Аортит дені сау донорларда және обыры бар науқастарда Г-КСФ енгізуден кейін тіркелген. Сынақтағы симптомдар санына қызба, іштің ауыруы, дімкәстік, арқаның ауыруы және қабынудың жоғары маркерлері (мысалы, С-реактивті ақуыз және лейкоциттер мөлшері) жатады. Көп жағдайларда аортит компьютерлік томография көмегімен диагностикаланды және әдетте Г-КСФ тоқтатқаннан кейін жойылған.

Жүктілік

Ленограстимді жүкті әйелдерде қолдану жөнінде нақты мәліметтер жоқ.

Клиникаға дейінгі зерттеулерде репродуктивті уыттылығы анықталған. Адам үшін болуы мүмкін қаупі белгісіз.

Егер аса қажет болмаса, Граноцит® 34 препаратын жүктілік кезінде қабылдамаған жөн.

Лактация

Ленограстимнің адамның емшек сүтіне өтетін-өтпейтіндігі белгісіз. Ленограстимнің сүтпен бөлінуі бойынша клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілмеген. Граноцит® 34 препаратымен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Автокөлік және жұмыс механизмдерін басқаруға қажетті қабілеттерге тигізетін әсерлеріне зерттеулер жүргізілген жоқ.

Артық дозалануы

Граноцит® 34 препаратымен артық дозалануынан болатын әсерлер анықталмаған.

Әдетте, Граноцит® 34 препаратымен емдеуді тоқтату алғашқы 1-2 күнде айналымдағы нейтрофилдер санының 50%-ға төмендеуіне, әрі қарай 1-7 күннен кейін олардың қалыпты деңгейіне қайтып келуіне алып келеді. 50×10^9 /л жуық лейкоциттер саны Граноцит® 34 тәулігіне 40 мкг/кг-ге (5,12 млн. ХБ/кг/тәулігіне) тең ең жоғары дозаларын қабылдаған үш науқастың біреуінде емнің 5-күні байқалған. Препаратты тәулігіне 40 мкг/кг дейінгі дозада қолдану, сүйектер мен бұлшықеттердегі ауыруларды қоспағанда, уытты жағымсыз әсерлерінің пайда болуымен қатар жүрген жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Лиофилизат резеңке тығындармен тығындалып, қорғағыш пластик қақпақшалары бар алюминий қалпақшалармен қаусырылған, мөлдір түссіз шыныдан жасалған құтыларға (I типті, көлемі 5 мл) салынады.

1 мл еріткіш мөлдір түссіз шыныдан жасалған (I типті, көлемі 2 мл) ампулаларға құйылады.

Лиофилизаты бар 5 құтыдан және еріткіші бар 5 ампуладан пластик тұғырға орналастырылады.

1 тұғырдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

2°C-ден 25°C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды! Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дайындалған ерітіндіні 2-ден 8°C-ге дейінгі температурада, 24 сағат аралығында сақтау керек.

Граноцит® 34 тұрақтылығы құтыға қысқа мерзімде 30°C-ге дейінгі температура әсер еткенде бұзылмайды (14 күннен артық емес).

Граноцит® 34 0,32 ХБ/мл-ден аз (2,5 мкг/мл) концентрациясына дейін сұйылтқаннан кейін және сұйылтылған ерітіндісін 5°C-ден 25°C-ге дейінгі температурада 24 сағат бойы сақтағанда, оның белсенділігінің төмендегені байқалмаған.

Сақтау мерзімі

2,5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 180 rue Jean Jaures, 94702 Maisons Alfort Cedex, France

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Санофи АБ, Швеция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ-сы, Нұрсұлтан Назарбаев
даңғылы 187 Б

телефоны: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

*Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі
қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және
байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):*

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ-сы, Нұрсұлтан Назарбаев
даңғылы 187 Б

телефоны: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com